

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Stellenwert der Enzymaktivität  
von Cholinesterasen  
bei herzchirurgischen Patienten  
im Hinblick auf das postoperative Delir**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Niklas Zinn

aus  
Nordenham

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gerd Laux  
Prof. Dr. Franz Worek  
Prof. Dr. Michael Vogeser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Das postoperative Delir</b>	<b>1</b>
2.1	Definition und Diagnosekriterien	1
2.2	Detektion des Delirs: Valide klinische Messmethoden	3
2.3	Erscheinungsformen	5
2.4	Inzidenz	5
2.5	Cholinesterasen im menschlichen Organismus	5
2.5.1	Acetylcholinesterase (AChE): Funktion, Vorkommen und Bindungsstellen	6
2.5.2	Butyrylcholinesterase (BuChE)	7
2.5.3	Acetylcholin (ACh)	8
2.6	Pathophysiologie	8
2.7	Risikofaktoren für ein postoperatives Delir	10
2.8	Cholinesteraseaktivität als Prädiktor für das postoperative Delir	11
2.9	Präventions- und Behandlungsstrategien	12
<b>3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>13</b>
4.1	Studienkonzept	13
4.2	Studienaufbau	14
4.3	Studienpopulation	15
4.4	Erhobene Basisdaten	15
4.4.1	Präoperative Dokumentation	15
4.4.2	Postoperative Dokumentation	16
4.4.3	Operationsbezogene Dokumentation	16
4.5	Delirscreening	16
4.5.1	Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)	17
4.5.2	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)	18
4.5.3	Bestimmung der Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität	19
4.5.3.1	Messmethodik zur Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Vollblut	20
4.5.3.2	Ellmann-Reagenz	21
4.5.3.3	Limitation der Esterasebestimmung nach Ellmann	21
4.5.3.4	Blutanalyse mit ChE check mobile®	22
4.6	Statistische Analyse	23
4.7	Studienpopulation	24
4.8	Allgemeine Daten zu eingeschlossenen Patienten und Eingriffen	25
4.9	Basisdaten der Gesamtpopulation	26
4.10	Ethik und Datenschutz	29
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
5.1	Inzidenz des postoperativen Delirs	29
5.2	Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe	29
5.2.1	Basischarakteristika	29
5.2.2	Begleiterkrankungen	29
5.2.3	Cholinesteraseaktivität	30
5.2.3.1	Acetylcholinesteraseaktivität	30
5.2.3.2	Butyrylcholinesteraseaktivität	32
5.2.4	C-reaktives Protein (CRP)	34
5.2.5	Anticholinergic Drug Scale (ADS)	34
5.3	Ergebnisse der univariaten- und multiplen Regressionsanalyse	35
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>37</b>
6.1	Delirinzidenz – Einordnung in die Studienlage	37
6.2	Welche Rolle spielt die BuChE in Bezug auf das postoperative Delir?	37

<b>6.3</b>	<b>Perioperative Aktivität der BuChE als Verlaufsparemeter von Entzündungsreaktionen und das Outcome von Intensivpatienten .....</b>	<b>39</b>
<b>6.4</b>	<b>Grundlagen zur Interpretation der AChE-Aktivität.....</b>	<b>40</b>
<b>6.5</b>	<b>Bedeutung der perioperativen AChE-Aktivität .....</b>	<b>40</b>
<b>6.6</b>	<b>Interpretation der eigenen Messergebnisse der AChE-Aktivität .....</b>	<b>42</b>
<b>6.7</b>	<b>CESARO-Studie – eine kurze Vorstellung .....</b>	<b>43</b>
<b>6.8</b>	<b>Prädisponierende Risikofaktoren für ein postoperatives Delir .....</b>	<b>43</b>
<b>6.9</b>	<b>Diskussion des Studiendesigns und der Methodik .....</b>	<b>44</b>
6.9.1	Fallzahl .....	44
6.9.2	ChE check mobile©.....	45
6.9.3	Erhebung der Vorerkrankungen .....	45
6.9.4	Delirscreening und Auswirkung auf die Inzidenz.....	45
6.9.5	Zirkadiane Cholinesteraseaktivität.....	46
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>46</b>
7.1.1	Hintergrund.....	46
7.1.2	Methodik .....	46
7.1.3	Ergebnisse.....	47
7.1.4	Schlussfolgerung .....	47
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
9.1	Abbildungsverzeichnis .....	57
9.2	Tabellenverzeichnis .....	57
<b>10</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>58</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>59</b>
<b>13</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>59</b>

# **1 Einleitung**

Im Jahre 2015 wurden in Deutschland 128.175 Herzoperationen durchgeführt. Die Überlebensraten liegen, trotz der alternden Bevölkerung und den damit verbundenen Begleiterkrankungen sowie der kontinuierlichen Weiterentwicklung hin zu minimalinvasiveren und schonenderen Operationsverfahren, bei circa 97%. Seit 1990 ist ein deutlicher Anstieg des Patientenalters zu beobachten. So waren bereits im Jahr 2015 15% aller herzchirurgischen Patienten mindestens 80 Jahre alt. Bei Betrachtung aller Herzerkrankungen fällt eine deutlich höhere Prävalenz beim männlichen Geschlecht auf. Im Jahr 2015 waren laut Verzeichnis der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (DGTHG) beispielsweise 78% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die eine Bypass-Operation benötigten, Männer.

Das postoperative Delir ist eine häufige Komplikation nach operativen Eingriffen und kann gravierende Folgen nach sich ziehen (1). Es ist dabei mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität, kognitiven Langzeitschäden und einer erhöhten Komplikationsrate verbunden. Zudem geht es mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem einher, da sich die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verlängert (2)(3)(4)(5)(6). Nach Leslie et al. verursachen Patienten über 70 Jahre, die in den USA in Krankenhäusern ein Delir entwickeln, pro Tag durchschnittlich zweieinhalb Mal so viele Kosten wie nicht delirante Patienten (7).

Die sich hieraus ergebenden Konsequenzen für die Patienten und das Gesundheitssystem machen eine frühe Erkennung und damit verbundene schnelle Behandlung unverzichtbar.

## **2 Das postoperative Delir**

### **2.1 Definition und Diagnosekriterien**

Nach Burns et al. und Schmitt et al. (8)(9) handelt es sich beim Delir um ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom mit vielen charakteristischen Einzelsymptomen. Es weist häufig völlig unterschiedliche Ursachen auf. So lässt sich u.a. eine Einteilung nach der Entstehungssituation vornehmen. Bekannte Formen sind bspw. das durch Substanzentzug entstehende Delirium tremens und das hier im Fokus stehende mit Operationen assoziierte postoperative Delir.

Postoperativ wird ein Delir überwiegend in den ersten zwei Tagen nach dem Eingriff beobachtet (10). Tritt es später auf, ist es häufig Folge einer schwerwiegenden Komplikation oder eines Alkoholentzugs. In 50% der Fälle klingt das Delir innerhalb von zwei Tagen wieder ab, wohingegen es bei einem Drittel der Patienten bis zum Entlassungstag andauern kann (11).

Der American Psychiatric Association (APA) nach lautet die aktuelle Definition eines Delirs in der fünften Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (12) : „a delirium is characterized by a disturbance of consciousness and a change in cognition that develops over a short period of time“. Die Definition schließt folgende Kriterien ein:

- Störung des Bewusstseins und insbesondere der Aufmerksamkeit
- Änderung der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)
- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf
- Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

In der Definition der World Health Organization (WHO) in der zehnten Auflage der International Classification of Diseases (ICD-10) werden zwei zusätzliche Kriterien gefordert:

- Psychomotorische Störungen
- Schlafstörungen

Dies zieht eine strengere Diagnosestellung nach sich (13). Zudem enthält die ICD-10 genaue klinisch-diagnostische Leitlinien und diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis, wohingegen das DSM-5 darauf verzichtet (14)(15). Daraus resultiert, dass für die Diagnosestellung mit der DSM-5 die Anwendung zusätzlicher Diagnosealgorithmen, bspw. die Confusion Assessment Method (CAM) notwendig wird (16). Die Unterschiede der beiden Klassifikationssysteme führen dazu, dass mittels des DSM-5 häufiger subklinische delirante Zustände erfasst werden (17). Nach Hasemann et al. werden sogar in Abhängigkeit der Population bis zu 60 % der durch die fünfte Version der DSM diagnostizierten Delirien durch die ICD-10 nicht erkannt (13).

Die oben genannten Diagnosekriterien haben typischerweise folgende Ausprägungen: Rascher Beginn mit oft wechselnder Symptomatik im Tagesverlauf, Bewusstseinsstörungen von somnolent bis schwer komatös, seltener übermäßige Wachsamkeit, vermehrte Ablenkbarkeit, Störung überwiegend des Kurzzeit- weniger des Langzeitgedächtnisses, früher Verlust der zeitlichen Orientierung und Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit Tagesmüdigkeit.

Weniger typische Anzeichen für ein Delir sind affektive Störungen, etwa Angststörungen, Reizbarkeit oder Depression. Auch optische Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Missinterpretationen gehören zum Spektrum. Diese gelten aber als weniger spezifisch.

## **2.2 Detektion des Delirs: Valide klinische Messmethoden**

Zurzeit gibt es keine apparativen Mittel zur Diagnosestellung eines Delirs, sodass diese rein klinisch ermittelt werden muss. Darüber hinaus gibt es durch die Überschneidung vieler gemeinsamer Symptome eine gewisse Schwierigkeit in der Differenzierung zwischen Delir und Demenz. Studien zeigten, dass rund zwei Drittel der Delirzustände nicht vom behandelnden Personal erkannt werden (18)(19).

Den Goldstandard zur Diagnose eines Delirs bilden die oben beschriebenen Kriterien der ICD-10 und des DSM-5. Festzuhalten gilt, dass durch die Kriterien des DSM-5 zum einen mehr Delirien im Vergleich zur ICD-10 und den älteren Versionen des DSM-III und DSM-III-R erkannt werden (20) und sie sich zum anderen besonders in der Zielgruppe der akut Kranken und hospitalisierten Patienten unterscheiden (21).

Nachteil ist der große zeitliche Aufwand sowie die Notwendigkeit der anspruchsvollen Ausbildung des anwendenden Personals, was die ICD-10 und DSM-5 Kriterien im Krankenhausalltag nicht praktikabel machen. In Anbetracht dieser Tatsache wurden spezifische Scores zur schnellen und leichten Durchführung entwickelt, die gleichzeitig die hohe Sensitivität und Spezifität der Goldstandards vereinen sollen.

Es folgt ein kleiner Überblick über die Entwicklung der wichtigsten Scores, dabei wird ein Fokus auf die in dieser Arbeit verwendeten Tests gelegt.

Eine der ersten Instrumente war die Delirium Rating Scale (DRS). Diese wurde von Trzepacz et al. im Jahre 1988 entwickelt und basierte auf den Diagnosekriterien der DSM III. Sie enthielt zehn Items, die bestimmte Symptome repräsentieren und mit

Punktwerten von null bis vier bewertet werden. So ist ein maximaler Punktwert von 32 möglich (22).

Dann folgte 1998 eine überarbeitete Fassung der DRS von Trzepacz et al.. Diese sollte die Nachteile der vorangegangenen Versionen ausgleichen, die in den Bereichen der Beurteilung von Sprachbeeinträchtigungen, Denkstörungen und Unterscheidung von hyper- und hypoaktivem Delir vorlagen (23).

Um ein Delir auch durch nicht psychiatrisch ausgebildetes Personal schnell und effektiv zu diagnostizieren, entwickelte bereits Anfang der 1990er Jahre Inouye et al. die Confusion Assessment Method (CAM) (16), die in zwei Varianten vorliegt: Als Diagnosealgorithmus in der Kurzform und als ausführliches Instrument. Der vier Kriterien umfassende Diagnosealgorithmus wird als Bedside-Verfahren herangezogen. Sowohl beim Diagnosealgorithmus als auch beim CAM-Instrument müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Akuter Beginn und/oder fluktuierender Verlauf
- Aufmerksamkeitsstörung
- Formale Denkstörung
- Veränderte Bewusstseinslage (24).

Basierend auf der CAM entwickelte Ely et al. im Jahre 2001 die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), welche in dieser Arbeit zum Delirscreening herangezogen wurde (25).

Ein von Gadreau et al. im Jahre 2005 entwickelter Score ist die Nursing Delirium Scale (Nu-DESC) (26) zur vereinfachten Detektion eines Delirs durch das Pflegepersonal. Erwähnenswert sind darüber hinaus die im Jahre 2003 von Schuurmans et al. veröffentlichte Delirium Observation Screening Scale (DOS) sowie das „Recognizing acute delirium as part of your routine (RADAR) tool“, die neueste Screeningmethode zur Anwendung durch die Pflege. Diese wurde 2015 von Voyer et al. erstellt und besteht aus drei einfachen Fragen:

- Was the patient drowsy?
- Did the patient have trouble following your instructions?
- Were the patient's movements slowed down?"



Dabei gilt schon eine positiv beantwortete Frage als ein auffälliges Screening auf ein Delir (27).

## **2.3 Erscheinungsformen**

Je nach klinischer Ausprägung lässt sich insbesondere das postoperative Delir in verschiedene Subtypen einteilen (28). Man unterscheidet:

- das hyperaktive Delir mit Agitierheitszuständen bis hin zu Aggressivität
- das hypoaktive Delir mit einer Verminderung der Aktivität bis hin zu Lethargie
- eine gemischte Form, bei der die Betroffenen zwischen den oben genannten Ausprägungen wechseln.

Zudem schlugen Cole et al. den Begriff des subsyndromalen Delirs vor. Hierunter fallen Patienten, welche die Kriterien der ICD-10 und des DSM-5 nicht vollständig erfüllen und somit durch diese nicht erfasst würden (29).

## **2.4 Inzidenz**

Die Angaben über die Inzidenz des postoperativen Delirs, also das Neuauftreten, variieren in der Literatur stark und sind abhängig von der untersuchten Population sowie Art und Schwere des Eingriffs.

Die Inzidenz eines Deliriums bei allgemeinchirurgischen Eingriffen wird mit einer Spanne von 10% bis 46% angegeben. Für Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen haben, beträgt die Spanne 50% bis 67% (30)(31)(32). In einer neueren Arbeit von Norkienė et al. (2013) wird eine Delirinzidenz bei herzchirurgischen Eingriffen von nur 13,3% angegeben (33). Die auffallende Spannbreite der Delirinzidenzen in der Literatur wird auf methodische Unterschiede zwischen den Studien, hauptsächlich in Hinblick auf die Anwendung der Delirscreeningmethoden und auf Unterschiede in den Studienpopulationen, zurückgeführt.

## **2.5 Cholinesterasen im menschlichen Organismus**

Cholinesterasen hydrolysieren Cholinester unter Bildung von Cholin und der entsprechenden Carbonsäure und sind in nahezu allen menschlichen Organen und Geweben nachzuweisen. Man unterscheidet die Acetylcholinesterasen und die

Pseudocholinesterasen. Letztere liegen in verschiedenen Isoenzymen vor. Aufgrund der Relevanz für die hier vorliegende Arbeit soll im Folgenden näher auf die Acetyl- und die Butyrylcholinesterase, eine Pseudocholinesterase, eingegangen werden.

### **2.5.1 Acetylcholinesterase (AChE): Funktion, Vorkommen und Bindungsstellen**

Die Acetylcholinesterase (syn.: echte Cholinesterase) ist eine Serinhydrolase. Das Acetylcholin (ACh), ein Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems, stellt das physiologische Substrat dar. Durch sie wird ACh in Cholin und Essigsäure hydrolysiert (34). Somit stellt sie den Bedarf am Neurotransmitter ACh sicher. Die AChE ist gekennzeichnet durch eine hohe Affinität zu ACh und einer niedrigen Affinität zu nicht-Cholinestern. Bis zu 25.000 ACh-Moleküle pro Sekunde können durch dieses Enzym hydrolysiert werden. Hohe Konzentrationen von ACh führen zu einer Hemmung der Enzymfunktion (35)(36). Sussmann et al. beschrieben im Jahr 1991 erstmalig die Struktur des Enzyms und den Aufbau des aktiven Zentrums. In der Bindetasche des Enzyms befindet sich am Boden einer tiefen Furche, die mit 14 aromatischen Aminosäuren ausgekleidet ist, die sog. katalytische Triade. Diese ist aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Histidin und Serin aufgebaut. (37). Im benachbarten anionischen Zentrum liegt die elektronenreiche  $\alpha$ -Aminosäure Tryptophan<sup>86</sup>, welche mit dem positiv geladenen Stickstoffatom des ACh durch Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen interagiert (38). Darüberhinaus befindet sich in der Bindetasche eine Oxyaniontasche, die durch die Hauptkettenamine der Aminosäuren Glycin<sup>121,122</sup> und Alanin<sup>204</sup> mit dem Carbonyl-Sauerstoff des ACh über trivalente Wasserstoffbrücken interagieren und so die negativen Ladungen stabilisieren, die während der Hydrolyse entstehen (39). Das gesamte Enzym wirkt, besonders durch die aromatischen Reste, wie ein Dipol, der durch elektrostatische Kräfte das ACh-Molekül in Richtung des aktiven Zentrums lenkt (40). Zusätzlich befinden sich an der Furche, die den Anfang des aktiven Zentrums bildet, weitere aromatische Aminosäuren (Tyrosin<sup>70</sup>, Tryptophan<sup>279</sup>, Tyrosin<sup>121</sup>). Diese ergeben zusammen die sog. periphere Bindungsstelle (peripher anionic site = PAS) (41). Mallender et al. beschreiben eine Wechselwirkung zwischen der Aminosäure Asparagin<sup>74</sup> und der PAS der humanen AChE, bevor das Substrat in Kontakt mit dem aktiven Zentrum kommt (42).

Ein einzelnes Gen kodiert den Bauplan für die AChE und ist auf Chromosom 7q22 lokalisiert. Durch Transkription entstehen drei mRNA, die aus einem identischen Kernprotein, aber unterschiedlichen C-terminalen Aminosäuresequenzen bestehen. So liegen im menschlichen Organismus drei verschiedene Enzymvarianten vor, die durch alternatives Spleißen entstehen. Dabei unterscheiden sie sich in ihrer Löslichkeit und Quatärstruktur, wohingegen jedoch die enzymatische Aktivität vergleichbar ist (43)(44).

- AChE<sub>R</sub>: mono-, di- und tetrameres Protein im Blutplasma
- AChE<sub>T</sub>: membranassoziierte Form u.a. im neuronalem Gewebe
- AChE<sub>H</sub>: Ausbildung eines Phosphatidylinositolankers; Vorkommen an der Oberfläche von Erythrozyten

Basierend auf dem mRNA-Expressions-Level konnte das größte Vorkommen im Bereich des ZNS (Hypothalamus, Medulla oblongata und Cerebellum) und in den motorischen Endplatten der Skelettmuskulatur festgestellt werden. Weitere relevante Lokalisationen sind die Erythrozytenmembran und der gesamte Gastrointestinaltrakt (45).

## **2.5.2 Butyrylcholinesterase (BuChE)**

Die Butyrylcholinesterase (syn. Plasmacholinesterase) gehört auch in die Familie der Hydrolasen und hat eine zur AChE 54% analoge Aminosäuresequenz. Auch die katalytische Triade ist identisch aufgebaut. Im Gegensatz zur AChE fehlen sechs aromatische Aminosäuren in der tiefen Furche der BuChE. Diese Gegebenheit macht das aktive Zentrum deutlich zugänglicher für größere Substrate wie Butyrylcholin und Succinylcholin, aber auch für Inhibitoren. Dadurch ist sie weniger substratspezifisch als die AChE. Zudem finden sich bei der BuChE mehr an das Enzym gebundene Kohlenhydratketten. Diese Glykolysierung beeinflusst dabei die Halbwertszeit, Faltung und Stabilität des Enzyms. Ein weiterer Unterschied findet sich in der Kinetik, denn die BuChE wird auch bei höheren ACh-Konzentrationen nicht gehemmt und zeichnet sich so durch ein Fehlen der Substratinhibition aus (39).

Über die physiologische Funktion lässt sich nur mutmaßen. Zur Diskussion steht eine neuronale Funktion, eine Bedeutung in der Morpho-, Cyto- und Karzinogenese, die Hydrolyse von Aminobutyrylcholin sowie der zentrale Ersatz der AChE in den muskarinergen Synapsen des ZNS (46)(47)(48)(49). Es konnte gezeigt werden, dass eine physiologisch erniedrigte BuChE-Aktivität völlig asymptomatisch ist.

Jedoch zeigte sich bei Individuen mit einer Mutation des BuChE-Gens und daraus resultierender erniedrigter Enzymaktivität eine verlangsamte Verstoffwechslung von Muskelrelaxantien wie z.B. Succinylcholin und Mivacurium. Dies führte zu einem verlängerten neuromuskulärem Block mit längeren Nachbeatmungszeiten (50).

Im ZNS ist die BuChE vor allem im Hippocampus, Cortex und Thalamus nachzuweisen (51). Die Synthese der BuChE findet, anders als bei der neuronal exprimierten AChE, in immunologisch aktiven Gliazellen statt. Die These, dass die BuChE die Funktionen der ausgeschalteten AChE im ZNS übernehmen kann, konnte anhand eines AChE-Knockout-Modells an Mäusen gezeigt werden (52).

Der Hauptsyntheseort ist die Leber, sodass es bei Lebersynthesestörungen zu einer Abnahme der BuChE kommt. Darüberhinaus spielt sie eine wesentliche Rolle als unspezifischer Marker in einer Reihe von metabolisch beeinflussten Krankheitsbildern (36)(53).

### **2.5.3 Acetylcholin (ACh)**

Die Synthese des Acetylcholins erfolgt durch die Cholinacetyltransferase (ChAT) in cholinergen Neuronen aus Cholin und Acetylcholin-CoA aus dem Citratzyklus (54). Das fertig synthetisierte ACh wird dabei in Vesikeln gespeichert und durch vesikuläre Acetylcholintransporter ins Zytoplasma verbracht. Bei Bedarf wird es dann durch Verschmelzung der Vesikel mit der präsynaptischen Membran in den synaptischen Spalt freigegeben. Nach Bindung an den entsprechenden Rezeptor hydrolysiert die Acetylcholinesterase. Das frei werdende Cholin kann erneut zu Acetylcholin synthetisiert werden (55).

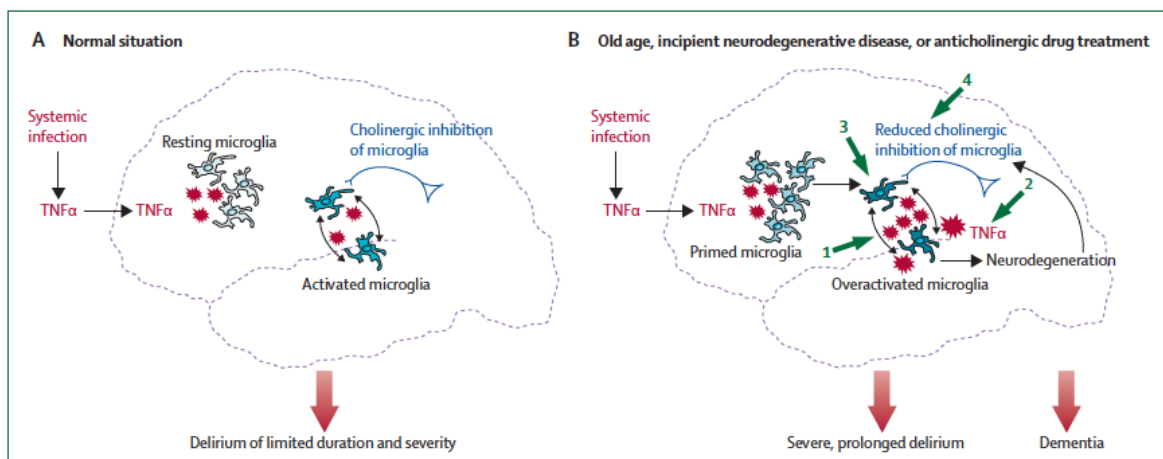
Dabei vermittelt ACh über zentrale muskarinerge Rezeptoren die Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und die kognitive Leistungsfähigkeit (56). Auch am Erregungslevel ist ACh durch nikotinerge ACh-Rezeptoren beteiligt (57).

## **2.6 Pathophysiologie**

Die genaue Pathophysiologie des Delirs ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings herrscht Einigkeit darüber, dass es sich um ein multifaktorielles Krankheitsbild handelt. Die heute geltenden Hypothesen messen u.a. bestimmten Neurotransmittern und inflammatorischen Prozessen eine wichtige Rolle bei (58).

Einerseits geht man davon aus, dass operative Eingriffe besonders bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine einen peripheren Entzündungsprozess auslösen (59).

Es kommt zur Ausschüttung inflammatorischer Zytokine (z.B. TNF-alpha, IL-1, IL-6), die über vagale Afferenzen oder über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen und dort in der Mikroglia die Produktion von inflammatorischen Zytokinen induzieren (53). Diese Mikrogliaantwort wird normalerweise durch eine zentrale cholinerge Inhibition reguliert. Liegt also eine reduzierte cholinerge Inhibition im zentralen Nervensystem wie bei einem Mangel an Acetylcholin vor, kann es zu einer vermehrten Mikrogliaaktivierung mit erhöhtem postoperativen Delirrisiko kommen (60) (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: systemische Inflammation und Delir aus van Gool et al. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide (The Lancet) (60)**

Neben dem Einfluss auf den Acetylcholinabbau und damit auf die vermutete neuroinflammatorische Modulation (61) haben die Cholinesterasen einen Einfluss auf den Abbaustoffwechsel verschiedener Substanzen und Medikamente wie Aspirin, Kokain, Heroin, Procain und Muskelrelaxantien. Somit könnten die Cholinesterasen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des Delirs einnehmen, indem sie einerseits die Immunantwort durch den Abbau des Acetylcholins und andererseits den Stoffwechsel pathophysiologisch relevanter Pharmaka beeinflussen (62).

Darüber hinaus werden Neurotransmitter wie Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin mit der Delirgenese in Verbindung gebracht.

Nach Hilger und Fischer gilt als vorherrschende Hypothese, dass cholinerge Defizite und/oder dopaminerge Überschüsse als Korrelat deliranter Symptome gelten. Beide Neurotransmitter sind an komplexen kognitiven und psychischen Phänomenen beteiligt (63). Diese Annahme kann durch den delirogenen Effekt von diversen Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung unterstützt werden (64). So nehmen bspw. trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika einen wesentlichen Einfluss auf die cholinerge Neurotransmission und können somit Delirzustände auslösen (65).

Eine Vielzahl von Medikamenten mit anticholinerger Wirksamkeit konnten schon identifiziert werden und können mittels der Anticholinergic Drug Scale (ADS) nach Carnahan et al. quantifiziert werden (66). Es zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Delirien bei Patienten, die mit Anticholinergika behandelt wurden, wohingegen Cholinesterasehemmer einen positiven Effekt auf die Delirinzidenz hatten (58)(67). Dass auch ein Mangel an Acetylcholin bei der Entstehung von deliranten Episoden ursächlich ist, geht auf die „cholinerge Hypothese“ nach Bartus zurück (68). Diese basiert auf der Beobachtung des Zusammenhangs zwischen anticholinergen Giften oder Medikamenten und dem Auftreten eines Delirs und dem bereits oben genannten positiven Effekt von Cholinesterasehemmern. Die „cholinerge Hypothese“ wird zudem durch Postmortem-Studien untermauert, in welchen ein Untergang von Neuronen im Nucleus basalis bei Alzheimerpatienten nachgewiesen wurde. Diese Zellen sind eine Hauptquelle der cholinergen Innervation (69).

## **2.7 Risikofaktoren für ein postoperatives Delir**

Das postoperative Delir hat eine multifaktorielle Genese, wobei jeder Patient ein individuelles Risiko besitzt, ein Delir zu entwickeln. Hierbei differenziert man zwischen prädisponierenden und präzipitierenden, d.h. auslösenden Faktoren (70).

Ein durch Inouye (71) entwickeltes Modell beschreibt wie präzipitierende Faktoren, also die während des stationären Aufenthalts auf den Patienten einwirkenden Einflussgrößen, und prädisponierende Faktoren, die bereits bestehenden Zustände, interagieren und auf das Delirrisiko einwirken. Bei der Delirgenese ist das Zusammenspiel dieser Faktoren entscheidend. Die prädisponierenden Faktoren (z.B. Patientenalter und Vorerkrankungen) werden dabei als Basisvulnerabilität bezeichnet und werden durch die neu auftretenden präzipitierenden Faktoren beeinflusst. Nach dieser Annahme reicht bei hoher Basisvulnerabilität ein verhältnismäßig geringer Stimulus aus, ein Delir zu verursachen (71)(72).

Wichtige prädisponierende Faktoren sind: das Alter über 70 Jahre, (vor)bestehende kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen, Alkoholabusus, pathologische präoperative Serumwerte (Natrium, Kalium, Glukose), die Einnahme von Psychopharmaka, Depression, das Vorhandensein von Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Nachweis regionaler reduzierter cerebraler Oxygenierung (NIRS) (73), Seh- oder Hörbehinderung, das Leben in einer Pflegeeinrichtung und Dehydratation und/oder Malnutrition.

Unter den präzipitierenden Faktoren finden sich Operationen (v.a. orthopädische und herzchirurgische Eingriffe (74) besonders bei Einsatz der Herzlungenmaschine (HLM) (75) sowie Notfalleingriffe), neurologische Auslöser wie z.B. Schlaganfälle oder Meningitis, postoperative Komplikationen wie das Auftreten von Infektionen, Schock oder Elektrolytentgleisungen, die Einnahme von Sedativa, Narkotika und anticholinerger Medikamente, Umweltfaktoren wie Schmerzen oder Stress und längerer Schlafentzug (11) (76).

Unter Berücksichtigung beider Faktorengruppen kann ein erhöhtes individuelles Patientenrisiko zumindest präoperativ abgeschätzt werden (72). Das Modell bildet die Grundlage einer effektiven Prävention gegen das Auftreten eines Delirs (siehe Abbildung 2).

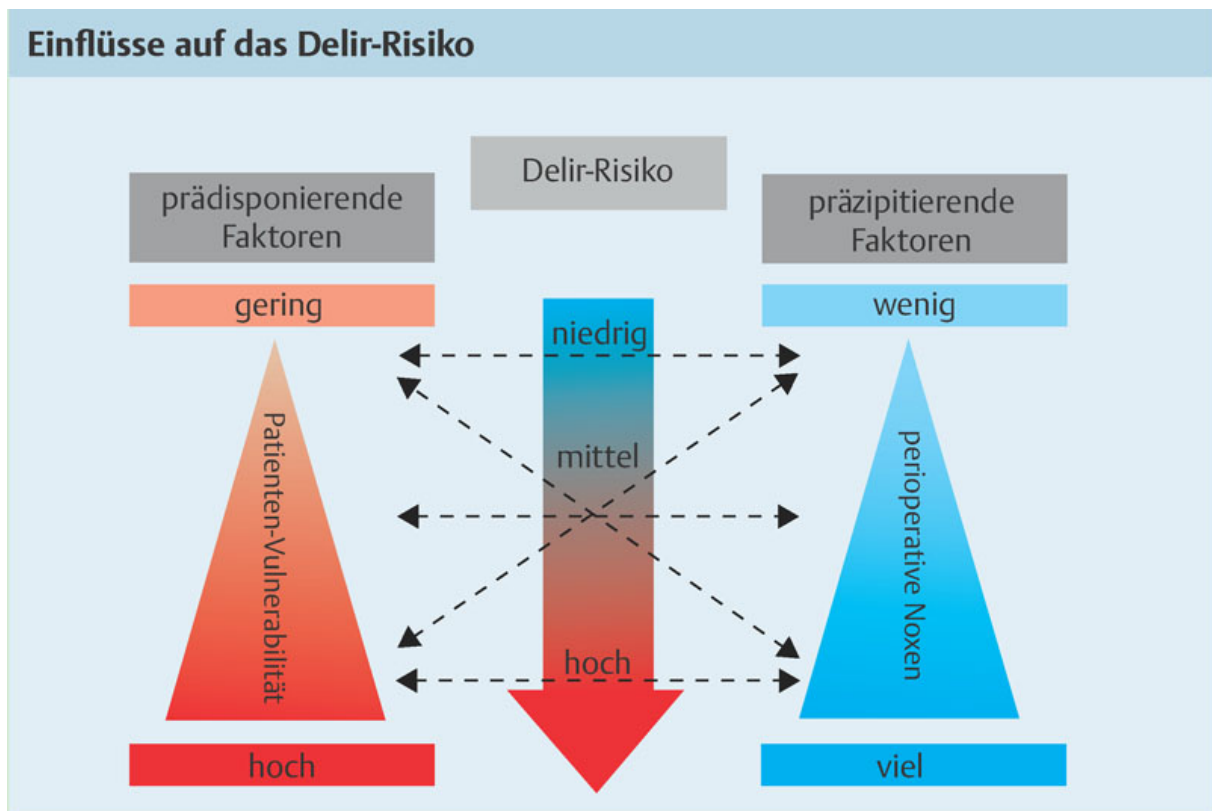


Abbildung 2: Einflüsse auf das Delirrisiko aus F.M. Radtke: "Postoperatives Delir und kognitives Defizit - nur nicht den Kopf verlieren", 2010 (72)

## 2.8 Cholinesteraseaktivität als Prädiktor für das postoperative Delir

Trotz der oben dargestellten klinischen Routinetests, die zur Delirdiagnose herangezogen werden, wäre ein Biomarker wünschenswert, der in der Lage ist, ein Delir frühzeitig zu detektieren oder vielleicht sogar vorherzusagen.

Einen solchen Biomarker stellt eventuell die Aktivität der Cholinesterasen dar. In einer Arbeit von Cerejeira et al. wurde der perioperative Verlauf dieser Parameter als ein Risikofaktor, ein postoperatives Delir zu entwickeln, detektiert. Es wird beschrieben, dass eine präoperativ erniedrigte Aktivität der Acetylcholin- und Butyrylcholinesterase mit einem signifikant erhöhten Delirisiko einhergeht (62) und es zusätzlich zu einer Suppression beider Enzyme während des Delirzustandes kommt (77). Eine veränderte Aktivität der Butyrylcholinesterase könnte auf einen gestörten Abbau des Acetylcholin hinweisen, welcher wiederum indirekt als ein Hinweis auf ein gestörtes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischer, nicht neuronal vermittelter Entzündungsaktivität gewertet werden könnte (78)(79).

Da Acetylcholin einer schnellen Inaktivierung der Cholinesterasen unterliegt, eignet sich die Bestimmung nicht im klinischen Alltag.

Aufgrund der Tatsache, dass die periphere Aktivität der Acetylcholinesterase die zentrale anticholinerge Aktivität im Liquor cerebrospinalis adäquat widerspiegelt (80), kann die in 4.5.3.1 beschriebene Point-of-Care-Messung (POC) als Grundlage dieser Arbeit herangezogen werden. Hierbei wird die erythrozytäre AChE-Aktivität bestimmt und als Surrogatparameter genutzt (81). Die Butyrylcholinesterase liegt frei im Blutserum bzw. Plasma vor.

## **2.9 Präventions- und Behandlungsstrategien**

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung eines Delirs stellt die Schlüsselrolle dar, um Dauer, Schwere und negative Folgen des Delirs zu verringern (82)(83)(84). Naughton et al. zeigte, dass die Delirprävalenz und auch die Patientenliegezeit im Krankenhaus durch geeignete Früherkennungs- und Managementprotokolle gesenkt werden konnte (85). Nach Inouye et al. basiert das Management des Delirs auf drei wesentlichen Maßnahmen:

- schnelle Erkennung der zugrunde liegenden präzipitierenden und prädisponierenden Faktoren
- Durchführung supportiver Maßnahmen und die Verhinderung von Komplikationen
- Anwendung einer symptomatischen, nicht-pharmakologischen und/oder pharmakologischen Therapie (86)



Dabei gilt die unterstützenden und nicht-pharmakologischen Maßnahmen vorzugsweise anzuwenden (87). Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gibt in seiner klinischen Leitlinie Empfehlungen, wie effektive Prävention aussehen könnte. Dabei spielen Maßnahmen zur Orientierung des Patienten einschließlich Bereitstellung der benötigten Seh- und Hörhilfen sowie eine adäquate Ernährungs- und Flüssigkeitszufuhr eine entscheidende Rolle.

Zudem helfen eine ausreichende Oxygenierung, die Prävention postoperativer Infektionen, eine gezielte Medikation, eine frühzeitige Mobilisierung, die Gewährleistung guter Schlafbedingungen und eine suffiziente Analgesie (88).

### 3 Fragestellung

Durch die hohe Inzidenz des postoperativen Delirs gewinnt dieses Krankheitsbild in der Herz-Thorax-Chirurgie eine besondere Bedeutung. Trotz Identifizierung von Risikofaktoren und klinisch validierten Testmethoden, gibt es bislang keine Biomarker, die es ermöglichen, präoperativ Risikopatienten zu identifizieren oder postoperativ ein Delir frühzeitig zu detektieren. Folgende Fragestellungen sollen untersucht werden:

- **Primäre Fragestellung:** Welchen Stellenwert hat die Cholinesteraseaktivität im Vollblut bei herzchirurgischen Patienten in der perioperativen Phase im Hinblick auf das Auftreten eines postoperativen Delirs?
- **Sekundäre Fragestellung:** Gibt es einen potentiellen Zusammenhang zwischen patientenspezifischen Risikofaktoren und dem Auftreten eines postoperativen Delirs?

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studienkonzept

Diese Observationsstudie wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie (CESARO) unter Führung der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive Studie, in die 79 Patienten, die sich im Zeitraum von Februar 2013 bis Dezember 2014 eines herzchirurgischen Eingriffs mit Einsatz der HLM unterzogen haben, eingeschlossen wurden.

Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten zum einen auf das Auftreten eines Delirs getestet. Zum anderen wurde die Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität im Vollblut bestimmt.

Ziel der Studie war die Erfassung von Risikofaktoren perioperativer Delirzustände und die Relevanz der Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Vollblut von Patienten mit einem postoperativen Delir.

## 4.2 Studienaufbau

Die Patienten wurden nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Eine Aufklärung über den zeitlichen Ablauf, Inhalte und Zweck der Studie wurde mindestens 24 Stunden vor Operationsbeginn durchgeführt und durch eine schriftliche Einverständniserklärung bestätigt. Nach erfolgtem Studieneinschluss erfolgte präoperativ die Erhebung der POCD-Testung (nicht Bestandteil dieser Arbeit), der Basischarakteristika und die Bestimmung der Acetylcholin- und Butyrylcholinesteraseaktivität im Vollblut („Baseline“).

Für die Messung der Cholinesterasen im Vollblut wurden ergänzend fünf weitere Messzeitpunkte perioperativ definiert. Die Messungen erfolgten bei Narkoseeinleitung, Aufnahme des Patienten auf die herzchirurgische Intensivstation und jeweils am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag. Zusätzlich wurde bei jedem Messzeitpunkt das C-reaktive Protein (CRP) als Inflamationsparameter dokumentiert und auf das Vorliegen eines deliranten Zustandes mittels Nu-DESC und CAM-ICU getestet. Lediglich bei der Narkoseeinleitung wurde auf das Delirscreening verzichtet. So ergeben sich insgesamt sechs Messzeitpunkte (siehe Abbildung 3). Alle Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit die Studie abubrechen.

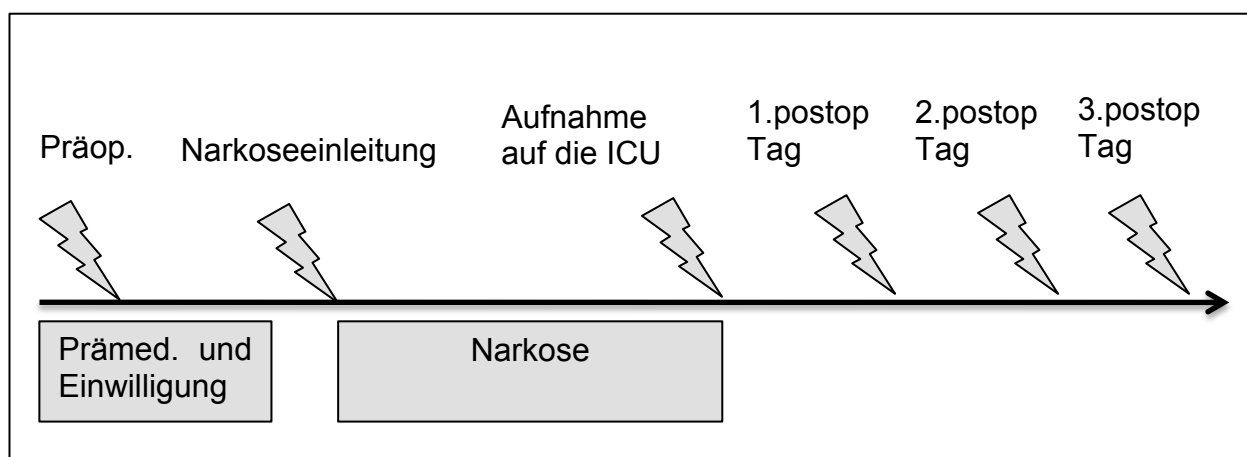


Abbildung 3: Messzeitpunkte der Enzymaktivität

### **4.3 Studienpopulation**

Als Einschlusskriterien galten:

- Patienten mit einem herzchirurgischen Eingriff mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung

Als Ausschlusskriterien galten:

- Patienten mit einem bekannten Pseudocholinesterasemangel
- Anstellungsverhältnis an einem der jeweiligen Studienzentren
- Fehlende Einverständnis zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Daten
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung hin
- Das Vorliegen von Analphabetismus
- Mangelnde Kenntnis der englischen oder deutschen Sprache
- Vorliegen einer schweren Hör- oder Sehbehinderung
- Teilnahme an einer anderen prospektiven, klinischen Interventionsstudie
- Alter  $< 18$  Jahre

### **4.4 Erhobene Basisdaten**

Die Dokumentation der Patientendaten wurden auf standardisierten Frage- und Dokumentationsbögen festgehalten. Die Daten wurden aus den patientenbezogenen Dokumenten entnommen oder bei Bedarf anamnestisch ergänzt.

#### **4.4.1 Präoperative Dokumentation**

Die Datenerhebung am Tag vor der Operation umfasste patientenbezogene Daten (Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht), die medizinische Vorgeschichte (präoperative Diagnosen, Begleitdiagnosen, Raucher- und Alkoholanamnese, ASA-Status und Allergien) und die medikamentöse Therapie des Patienten (Dauermedikation und Prämedikation). Das anticholinerge Potential der Dauermedikation wurde mit der Anticholinergic Drug Scale (ADS) bestimmt (66).

#### **4.4.2 Postoperative Dokumentation**

Die postoperativ verabreichten Medikamente, Vitalparameter (Pulsfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung) und Laborparameter (Leukozytenzahl, CRP, PCT, IL-6) wurden, sofern erhoben, erstmalig bei Aufnahme auf die herzchirurgische Intensivstation und am ersten bis dritten Tag nach der Operation dokumentiert. Gleichzeitig erfolgte ein Screening auf das Vorliegen eines Delirs mittels Nu-DESC und CAM-ICU.

#### **4.4.3 Operationsbezogene Dokumentation**

Alle operationsbezogenen Daten wurden aus dem Online-Dokumentationsprogramm NarkoData® übernommen und umfassten:

- Dauer der Operation
- Dauer der Narkose
- Perioperative Medikation
- Narkoseverfahren
- Nachbeatmungszeit
- Menge des Blutverlusts
- Dauer der Herz-Lungenmaschine (HLM)
- Dauer der Aortenklemmzeit
- Dauer des hypothermen Kreislaufstillstands
- Menge der applizierten Kardioplegielösung
- Transfusionsmenge

#### **4.5 Delirscreening**

Das tägliche Delirscreening des Patienten erfolgte mittels der „Nursing Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC) und der „Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“ (CAM-ICU) (siehe unten).

Die Durchführung der Delirtestung an fünf Zeitpunkten erfolgte durch zwei geschulte Mitglieder des Studienteams. Am Tag vor der Operation erfolgte eine grobe Einschätzung des qualitativen Bewusstseins durch Fragen zur Orientierung, Zeit und Person. Zusätzlich wurde das erste Mal auf das Vorliegen eines Delirs getestet, um zum einen die Baseline zu erhalten und zum anderen ein bereits bestehendes Delir auszuschließen.

Daraufhin folgte eine tägliche Wiederholung der Testreihe bei Aufnahme des Patienten auf die herzchirurgische Intensivstation und am ersten bis dritten postoperativen Tag. Da auf die individuelle Patientenverfassung Rücksicht genommen wurde, wurden die Testungen jedes einzelnen Patienten in keinem festen Zeitabstand zum Operationsende durchgeführt, aber das Studienprotokoll eingehalten. Konnte eine Testung aufgrund von Ablehnung durch den Patienten nicht durchgeführt werden, kam es zum Ausschluss aus der Studie.

#### **4.5.1 Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)**

Der Nu-DESC ist ein pflegebasiertes, DSM-5 adaptiertes Instrument zur Delirdiagnostik und wurde von Gaudreau et al. entwickelt (89). Er setzt sich aus fünf Merkmalen (Desorientierung, unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation, Halluzinationen und psychomotorische Retardierung) zusammen und eignet sich auch zur Detektion eines hypoaktiven Delirs. In der Validitätsstudie wurde eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 87% bestätigt (26). Vorteilhaft ist auch die rasche Durchführbarkeit, die im Durchschnitt mit einer Minute angegeben ist.

In dieser Arbeit wurde die deutsche Version der Nu-DESC verwendet, wobei sie von Lütz et al. im Jahr 2008 übersetzt wurde. Jedes der fünf Merkmale wird je nach Vorhandensein und Ausprägung mit einem Punktwert zwischen 0 und 2 bewertet. So ergibt sich eine Maximalpunktzahl von 10. Ein Delir liegt bei einem Punktwert größer oder gleich 2 vor (Abbildung 4).

	Symptome	Symptom Bewertung
1	<b>Desorientierung</b> Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
2	<b>Unangemessenes Verhalten</b> Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
3	<b>Unangemessene Kommunikation</b> Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, zum Beispiel zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation, unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
4	<b>Illusionen / Halluzinationen</b> Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
5	<b>Psychomotorische Retardierung</b> Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung, z.B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Summe</b>		
<b>Delirium</b>		<div> <div>≥ 2</div> <div>&lt; 2</div> </div> <div> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein </div>

Abbildung 4: Nursing Delirium Scale (Nu-DESC), deutsche Übersetzung (26)(64)

#### 4.5.2 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Die CAM-ICU ist eine von Ely et al. entwickelte standardisierte Methode, um ein Delir bei Patienten zu diagnostizieren, die sich nicht verbal verständigen können. Auch hier ist die schnelle Durchführbarkeit vorteilhaft, die mit einer Dauer von ein bis zwei Minuten angegeben wird. Die Sensitivität wird von Ely et al. mit 93-100 % und die Spezifität mit 98-100 % angegeben. Eine wichtige Bedingung für die Erhebung des CAM-ICU ist die adäquate Vigilanz. Hierfür wird die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) herangezogen. Sie muss einen Wert zwischen -3 bis +4 ergeben.

Die CAM-ICU definiert das Delir durch vier Merkmale. Sind die Merkmale 1 und 2 vorhanden sowie zusätzlich Merkmal 3 und/oder 4, liegt ein Delirium vor (25) (Abbildung 5).

- Zu Merkmal 2: Dem Patienten wird eine Hand gereicht und das Wort „ANANASBAUM“ buchstabiert. Aufgabe des Patienten ist es, bei jedem Buchstaben „A“ die Hand des Untersuchers zu drücken. Als Fehler wird das Nichtdrücken oder das fehlerhafte Drücken bei einem anderen Buchstaben gewertet. Merkmal 2 gilt als positiv, wenn drei oder mehr Fehler gemacht werden.
- Zu Merkmal 3: Der Patient muss vier Fragen jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantworten. Zudem wird ihm eine Anzahl von hochgestreckten Fingern präsentiert, diese soll vom Patienten mit einer Hand nachgemacht und anschließend auch mit der anderen Hand wiederholt werden. Das Merkmal 3 gilt als positiv, wenn mehr oder mindestens zwei Fehler gemacht werden.

	<b>Symptome</b>	<b>Symptom Bewertung</b>
<b>1</b>	<b>Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf</b> (hat sich der mentale Status verändert?)	ja / nein
	<b>UND</b>	
<b>2</b>	<b>Unaufmerksamkeit</b> (Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu richten, aufrecht zu erhalten oder zu verlagern vorhanden?)	ja / nein
	<b>PLUS</b>	
<b>3</b>	<b>Unorganisiertes Denken</b>	ja / nein
	<b>ODER / UND</b>	
<b>4</b>	<b>Veränderte Bewusstseinslage</b> (gesteigerte oder verminderte Aktivität?)	ja / nein

Abbildung 5: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) (16)

#### 4.5.3 Bestimmung der Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität

Die Bestimmung der Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität erfolgte an jeweils fünf Erhebungszeitpunkten: präoperativ einen Tag vor der Operation, bei Narkoseeinleitung, bei Aufnahme auf die herzchirurgische Intensivstation und am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag.

Die Acetyl- und Butyrylcholinesteraseaktivität wurde dabei mittels ChE- check mobile® bestimmt, welches uns von der Firma Securetec® zur Verfügung gestellt wurde.

Für die Bestimmung der Cholinesteraseaktivität wurde von jedem Patienten eine Blutprobe in einem EDTA-Röhrchen gewonnen und die benötigte Menge (10 µl je Messung) mittels eines Kapillarröhrchens entnommen. Bei der sog. „Baseline“ handelte es sich ausschließlich um kapilläres Blut, welches mit Hilfe einer Fingerstichlanzette und einer Blutkapillare nach Oberflächendesinfektion entnommen wurde. Im Rahmen der chirurgischen und anästhesiologischen Vorbereitungen erhielten die Patienten invasive Gefäßzugänge (z.B. Kanülierung der Arteria radialis bzw. femoralis oder Vena jugularis bzw. femoralis), die es erlaubten arterielles bzw. venöses Vollblut schnell und schmerzfrei zu entnehmen. Die Art des Blutes und die Lokalisation des Gefäßzuganges wurden für jeden Patienten festgehalten. Die hohe Mobilität des ChE- check mobile® ermöglichte uns die rasche Enzymbestimmung direkt am Patientenbett, was die Gefahr der Probenverwechslung und das frühzeitige Gerinnen der Blutproben verringerte.

#### 4.5.3.1 Messmethodik zur Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Vollblut

Vor Einführung des mobilen Cholinesterase-Schnelltests durch die Firma Securetec waren zur Enzymaktivitätsbestimmung aufwendige laborchemische Methoden notwendig, die auch nicht allorts verfügbar waren. Ursprünglich handelt es sich beim ChE check mobile® um ein Gerät zur Detektion von Pestizid- und Organophosphatintoxikationen, das vornehmlich in militärischen Einsätzen und im Bereich der Arbeitsmedizin Verwendung findet. Die einfache Handhabung und Kompaktheit des Messgerätes ChE check mobile® macht eine POC-Verwendung in der Delirdiagnostik möglich (90).

Die Arbeitsgruppe um F. Worek entwickelte auf dem Boden der bisherigen Standardmethode zur Bestimmung der Acetylcholin- und Butyrylcholinesterase-Aktivität nach Ellmann ein neues Verfahren, welches den Grundstock zur POC-Methode legte. Die zu Grunde liegende Messmethode ist das von Ellmann und Knedel beschriebene kolorimetrische Verfahren (91)(92). Mit Hilfe der Kolorimetrie können Konzentrationen einer bestimmten Substanz ermittelt werden. Dabei werden die Messungen mit einer Skala verglichen, wobei diese einer definierten Konzentration der zu untersuchenden Substanz entspricht (93).



#### 4.5.3.2 Ellmann-Reagenz

Das in der Messung verwendete Substrat Acetylthiocholin wird von der Acetylcholinesterase in Thiocholin und Acetat gespalten. Durch eine Reaktion des Thiocholins mit 5,5'-Dithiobis-2-nitrobenzoesäure (DTNB) entsteht unter gelblicher Verfärbung der Lösung das Anion 2-Nitro-5-thiobenzoat ( $\text{TNB}^-$ ). Die damit verbundene Extinktionsänderung ist photometrisch bestimmbar. Gleichmaßen funktioniert auch die Aktivitätsbestimmung der Butyrylcholinesterase, wobei hierbei Butyrylthiocholin als Substrat fungiert, welches zugleich die AChE hemmt.

#### 4.5.3.3 Limitation der Esterasebestimmung nach Ellmann

Problematisch ist, dass das Anion  $\text{TNB}^-$  mit dem Absorptionsmaximum von 412 nm mit der sog. Soret-Bande des Hämoglobins interferiert und somit eine genaue Bestimmung der AChE- bzw. BuChE-Aktivität im Vollblut bzw. in Erythrozyten erschwert. Bei der Soret-Bande handelt es sich um eine für das Hämoglobin charakteristische Absorptionsbande im Bereich von 400 nm, die durch den Porphyrinanteil im Häm-Molekül hervorgerufen wird (94). Zudem sei erwähnt, dass Oxime (Aldehyd- und Keton-Derivate) mit der AChE reagieren können. In dieser sogenannten Oximolyse entsteht wiederum  $\text{TNB}^-$ , das zu falsch hohen bzw. positiven Ergebnissen führen kann (95).

Aufgrund der oben genannten Limitationen der Esterasebestimmung nach Ellmann entwickelte die Arbeitsgruppe um Worek et al. folgende Modifikationen:

- Messung der  $\text{TNB}^-$ -Absorption bei 436 nm, was einer  $\text{TNB}^-$ -Absorption von 80% des Maximums entspricht.
- Festlegung einer standardisierten Temperatur von 37°C, da sich das  $\text{TNB}^-$ -Spektrum temperaturabhängig ändert.
- Benutzung spezifischer Substrate, um eine Messung im Vollblut ohne Zentrifugierung möglich zu machen und um Kreuzreaktionen zu minimieren.
- Hinzugabe von Triton X-100, ein nichtionisches Tensid, das Proteine aus Membranen löst, um die vollständige Erythrozytenmembran aufzulösen.
- Die Enzymaktivitäten werden auf die Bezugsgröße Hämoglobin bezogen.

Mit diesen Maßnahmen legte die Arbeitsgruppe um Worek den Grundstein für die heutige Verwendung des ChE check mobile® von Securetec.

#### 4.5.3.4 Blutanalyse mit ChE check mobile®

Das ChE check mobile® ist ein quantitativer in-vitro Assaykit der Firma Securetec, das auf der modifizierten Ellmann-Methode beruht.

Folgende Informationen sind aus der Bedienungsanleitung entnommen:

##### Verwendete Materialien:

- AChE-Reagenziendeckel (rot) Acetylthiocholiniodid (ASCh) < 0,1%
- BChE-Reagenziendeckel (gelb) mit Butyrylthiocholiniodid (BuSch) < 1,0%
- Küvetten mit Blutverdünnungspuffer
- Einmalkapillarpipetten Na-Heparin Hirschmann® Laborgeräte
- Munktell Filter Discs 3 hw Wischpapier

##### Vorgang der Messung:

1. Einschalten des CHE check mobile®.
2. Patientennamen über Touchscreeneingeben. (Verzicht aufgrund v. Datenschutz)
3. AChE/BChE-Messung im Menü wählen.
4. Küvette mit Blutverdünnungspuffer in die Messposition stellen.
5. Automatisierte Nullmessung (Basisabsorption) durchführen.
6. Nach erfolgreicher Nullkalibration 10  $\mu$  l EDTA-Blut mittels heparinbeschichteter Kapillare aus einem EDTA-Röhrchen entnehmen. Kapillare am Wischpapier abstreifen.
7. Befüllte Kapillare in die Küvette mit Blutverdünnungspuffer geben und mit weißem Deckel verschließen.
8. 10 Sekunden vorsichtig schütteln bis sich das gesamte Blut aus der Kapillare im Verdünnungspuffer verteilt hat.
9. Automatisierte Messung des Hämoglobingehaltes der Probe.
10. Küvette entnehmen, weißen Deckel durch roten / gelben Reagenziendeckel mit Acetylthiocholiniodid (rot - ASCh) oder Butyrylthiocholiniodid (gelb-BShE) ersetzen.
11. „START-Knopf“ am ChE check mobile® drücken und gleichzeitig die Küvette über Kopf für 10 Sekunden gut schütteln. Dies ermöglicht die Reaktion mit dem Reagenz.
12. Küvette in aufrechter Position in die Messposition stellen, „START“ drücken.
13. Automatisierter Messvorgang und Ergebnisanzeige im Display.

Zieht man die Arbeit von Worek et al. (92) heran, handelt es sich bei dem verwendeten Blutverdünnungspuffer um Triton X-100, DTNB und einer definierten Menge an Phosphatpuffer. Die Aktivitäten der AChE werden dabei in U/gHb und die der BuChE in U/l angegeben. Das ChE check mobile® zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Referenzwerten aus einem vollwertigen Labor, wie Rajapakse et al. und Shihana et al. nachwiesen (96)(97). In einer 2017 veröffentlichten Arbeit, die sich mit Organophosphatvergiftungen und der damit einhergehenden Erniedrigung der Cholinesterasenaktivität beschäftigt, wird für das o.g. Assaykit eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 84,75% angegeben (98).

#### **4.6 Statistische Analyse**

In dieser Arbeit sollten potentielle Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs identifiziert werden. Da es sich bei dieser Analyse nur um eine explorative Analyse handelt, wurde keine Korrektur des multiplen Alpha-Fehlers vorgenommen. Dabei wurden Variablen mit p-Werten kleiner als 0,05 als signifikant erachtet und Variablen mit p-Werten kleiner 0,1 als auffällig.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Science Software (SPSS, Version 23.0) und Statistik-Software R Version 3.5.3. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen und kategoriale Variablen durch absolute Zahlen (Häufigkeiten) und Prozentwerte angegeben. Um signifikante Unterschiede zwischen der Fall- (Delir) und Kontrollgruppe (kein Delir) zu ermitteln, wurde bei stetigen Variablen zum einen der Shapiro-Wilk-Normalverteilungstest angewandt, insofern dieser nicht signifikant war und somit keine statistisch signifikante Abweichung von einer Normalverteilung anzeigte.

Zum anderen wurde nach visueller Prüfung des Q-Q-Diagramms ein t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Variablen kam der Mann-Whitney-Test zur Anwendung.

Zur Berechnung signifikanter Unterschiede bei binären Variablen wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße (teils weniger als 20 Individuen) der exakte Test nach Fisher benutzt. Zur Elimination der individuellen Messniveaus und somit besseren Vergleichbarkeit der Enzymaktivität wurden Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten gebildet.

Für den Vergleich der Enzymaktivität innerhalb einer Gruppe wurde der Student t-Test für verbundene Stichproben angewandt und somit Fallzahlen und Varianzen der Enzymkonzentration innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Dabei wurde stets der spätere gegen den früheren Tag getestet, d.h. bei positivem Vorzeichen der Aktivitätsdifferenz war die Enzymkonzentration am späteren Tag im Mittel höher und bei negativem Vorzeichen der Aktivitätsdifferenz am früheren Tag im Mittel niedriger.

Für den Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe fand der Student t-Test nach Welch für ungleiche Varianzen und unbalancierte Gruppen Anwendung, um auch hier Fallzahlen und Varianzen der Enzymkonzentration innerhalb der Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen. Getestet wurde stets die Kontrollgruppe (kein-Delir) gegen die Fallgruppe (Patienten mit Delir). Hierbei zeigte ein positives Vorzeichen an, dass die Enzymkonzentration in der Kontrollgruppe im Mittel höher und ein negatives Vorzeichen, dass die Enzymkonzentration in der Fallgruppe niedriger war.

Lediglich im Vergleich der Baselinewerte wurden keine Differenzen verwendet, sondern mit den absoluten Enzymaktivitätswerten gerechnet. Es wurden univariate logistische Regressionsmodelle angepasst, um unadjustierte Odds-Ratios für den Effekt von 12 vorab ausgewählten erklärenden Variablen auf die Zielvariable (Delir ja/nein) zu berechnen (siehe Abbildung 15). Als Fragestellung legten wir hier fest, ob ein Abfallen der Enzymaktivität zwischen dem ersten postoperativen Tag und dem Baselinewert mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs zusammenhängt. Anschließend wurde ein multiples logistisches Regressionsmodell angepasst. Die Auswahl der erklärenden Variablen wurde auf Basis potentieller Zusammenhänge jeder einzelner dieser erklärenden Variablen zur Zielvariablen (Auftreten eines Delirs) getroffen.

#### **4.7 Studienpopulation**

Im Zeitraum von Februar 2013 bis Dezember 2014 konnten 79 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei brachen sieben Patienten die Studie ab, bei zwei Eingriffen kam die HLM nicht zum Einsatz und bei einem Studienteilnehmer stellte sich im Verlauf heraus, dass dieser bereits in einer anderen prospektiven Studie eingeschlossen war. Somit kam es zum Ausschluss von insgesamt 10 Patienten. Nach Abschluss des Screenings wurden die Patienten pseudonymisiert

und in die Gruppe „Delirium“ (gemäß der Nu-DESC und der CAM-ICU) bzw. „kein Delirium“ eingeteilt (siehe Abbildung 6).

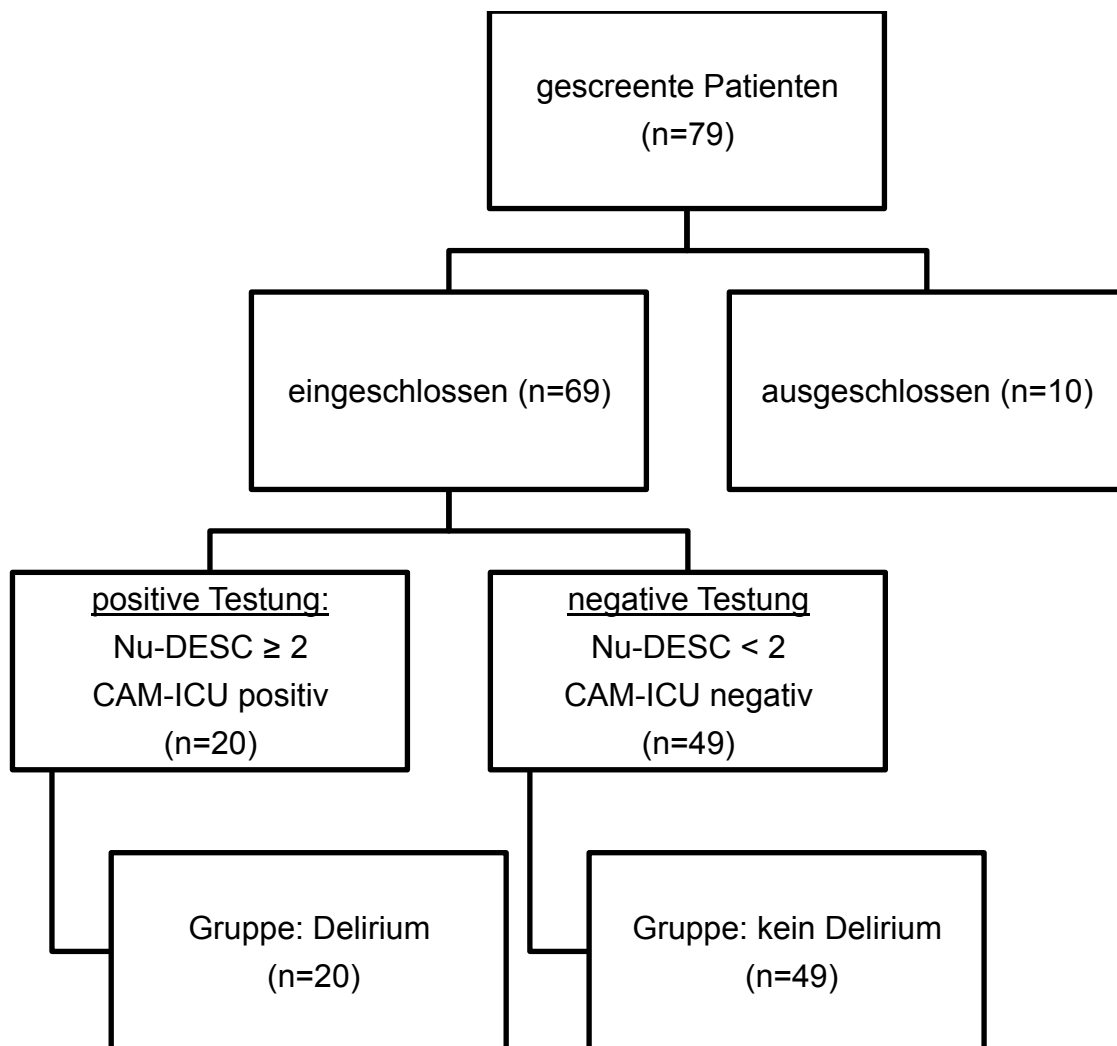


Abbildung 6 Randomisierungsbaum

#### 4.8 Allgemeine Daten zu eingeschlossenen Patienten und Eingriffen

69 Patienten konnten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden.

Alle Individuen unterzogen sich einer elektiven herzchirurgischen Operation in Allgemeinanästhesie und mit Verwendung der HLM. Präoperativ wurde Midazolam zur Beruhigung und Propofol, Rocuronium und Sufentanyl zur Einleitung der Narkose verabreicht. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte ausschließlich mit Sevofluran als inhalatives Anästhetikum. Intraoperativ wurde das Herz durch eine kaliumreiche Kardioplegielösung zum Stillstand gebracht, die Aorta abgeklemmt und der venöse und arterielle Schenkel der HLM angeschlossen. Zur zerebralen und kardialen Protektion wurden einige Patienten in die Hypothermie verbracht.

Die häufigsten durchgeführten Eingriffe waren die Herzklappenoperationen mit 44,9% und die Aortokoronaren-Bypassoperationen mit 24,6% (siehe Abbildung 7).

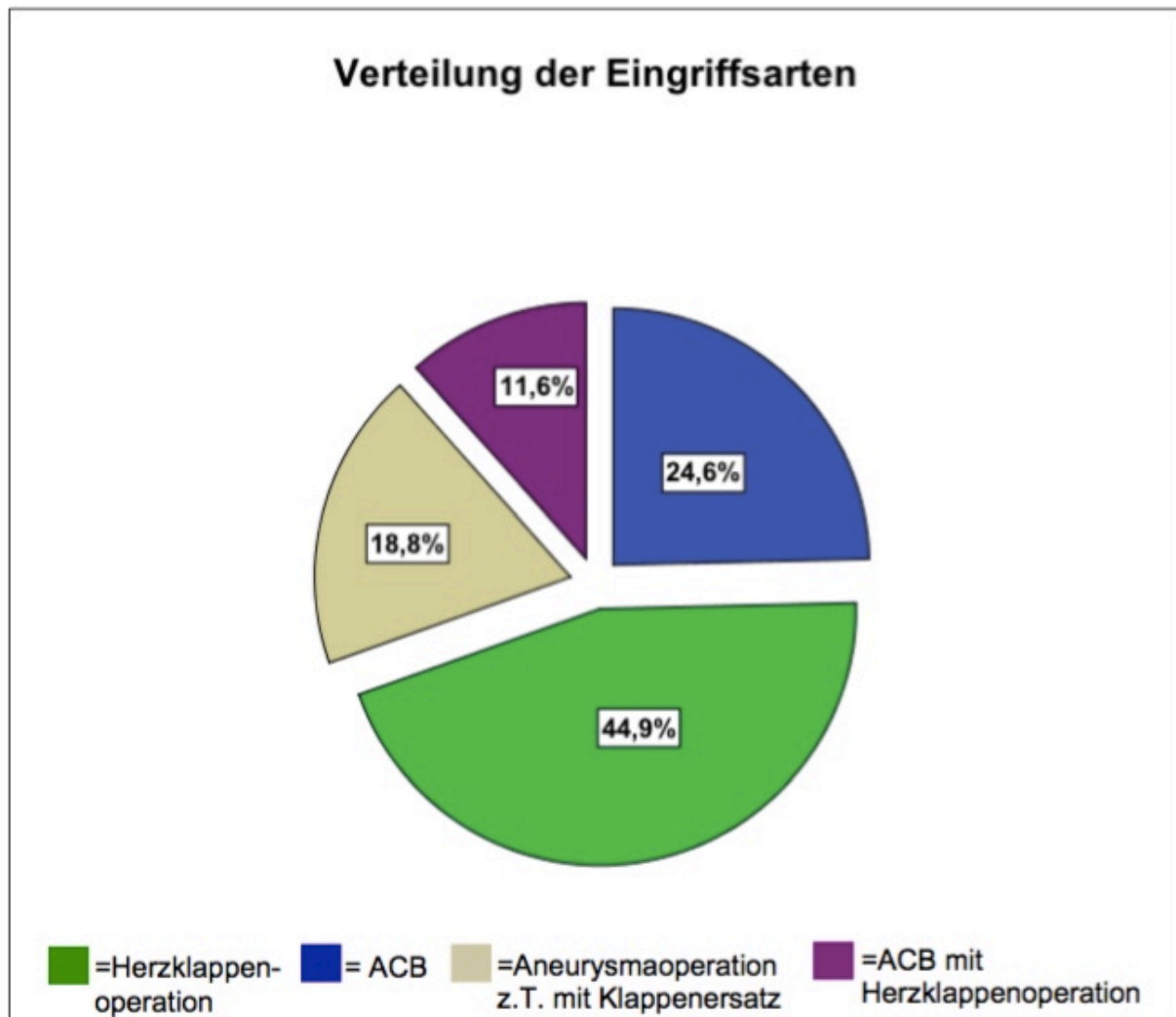


Abbildung 7: Eingriffsarten

#### 4.9 Basisdaten der Gesamtpopulation

Bei den eingeschlossenen Probanden handelte es sich zu 72,5% um Männer und zu 27,5% um Frauen. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 65,65 Jahre. Die Altersspanne umfasste 25 bis 81 Jahre. Die Patienten waren im Durchschnitt 1,73 m groß und 80,14 kg schwer. Gemessen am BMI waren 40,6% der Population normalgewichtig, 37,7% präadipös und 21,7% adipös. Präoperativ wurde eine ASA-Klassifikation vorgenommen. Es wurden sieben (10,1%) Patienten in ASA-3 und 62 (89,9%) in ASA-4 eingestuft. Im Anamnesegespräch gaben 44,9% an zu rauchen und 55,2% Alkohol zu konsumieren. Der Durchschnitt des berechneten EuroSCORE (99), als Einschätzung des Risikos der Mortalität im Krankenhaus nach einer

Herzoperation, betrug 1,61 Punkte. Die mittlere Gesamtliegezeit betrug 14,83 Tage, davon verbrachten die Patienten durchschnittlich 4,94 Tage auf der ICU.

Die mittlere Operationsdauer betrug 250,51 Min. ( $\pm 104,93$ ), die mittlere Narkosedauer 344,85 Min. ( $\pm 100,88$ ), die mittlere Aortenklemmzeit 86,96 Min. ( $\pm 41,13$ ), die mittlere HLM-Laufzeit 125,49 Min. ( $\pm 57,22$ ) und die mittlere minimale rektale Temperatur 33,15°C ( $\pm 4,12$  °C). Ein hypothermer Kreislaufstillstand war bei 10 Patienten (14,5%) erforderlich und bei 59 Patienten (85,5%) nicht (siehe unten).

**Tabelle 1: Basisdaten präoperativ**

	<b>Gesamtpopulation (n=69)</b>	<b>Delirium 29% (n=20)</b>	<b>Kein Delirium 71% (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	50 (72,5%) 19 (27,5%)	17 (34,0%) 3 (15,8%)	33 (66,0%) 16 (84,2%)	0,234 **
<b>Alter</b> (in Jahren)	65,65 $\pm$ 10,46 (25 - 81)	65,60 $\pm$ 8,53 (50-80)	65,67 $\pm$ 11,24 (25-81)	0,979 *
<b>Größe</b> (in m)	1,73 $\pm$ 0,09 (1,54-1,95)	1,75 $\pm$ 0,10 (1,56- 1,95)	1,72 $\pm$ 0,09 (1,54-1,89)	0,212 *
<b>Rauchen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raucher</li> <li>• Nichtraucher</li> </ul>	31 (44,9%) 38 (55,1%)	11 (35,5%) 9 (64,5%)	20 (64,5%) 28 (35,5%)	0,301 **
<b>Gewicht</b> (in kg)	80,14 $\pm$ 15,55 (50-130)	84,60 $\pm$ 18,17 (50-130)	78,32 $\pm$ 14,15 (55-114)	0,129 *
<b>BMI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalgewicht (18,5 - &lt;25,0)</li> <li>• Präadipositas (25,0 - &lt;30,0)</li> <li>• Adipositas (30,0 - <math>\geq</math>40,0)</li> </ul>	28 (40,6%)  26 (37,7%) 15 (21,7%)	7 (35,0%) 7 (35,0%) 6 (30,0%)	21 (42,9%) 19 (38,8%) 9 (18,4%)	
<b>ASA-Klassifikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 3</li> <li>• ASA 4</li> </ul>	7 (10,1%) 62 (89,9%)	1 (5,0%) 19 (95,5%)	6 (12,2%) 43 (87,8%)	0,664 **

<b>Alkohol</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alkoholgenuss</li> <li>Kein Konsum</li> </ul>	33 (47,8%) 36 (52,2%)	14 (70,0%) 6 (30,0%)	19 (38,8%) 30 (61,2%)	<b>0,032</b> **
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADS=0</li> <li>ADS=1</li> <li>ADS=2</li> <li>ADS=3</li> <li>ADS=4</li> </ul>	59 (85,5%) 8 (11,6%) 1 (1,4%) 0 1 (1,4%)	17 (85,0%) 3 (15,0%) 0 0 0	42 (85,7%) 5 (10,2%) 1 (2%) 0 1 (2%)	
<b>Euro Score</b>	1,61 ± 1,38 (0,56-7,38)	1,99 ± 1,57 (0,57- 6,19)	1,45 ± 1,28 (0,56-7,38)	0,123 ***

\* unverbundener t-Test (nach Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro- Wilk-Test bzw. Q-Q-Diagramm)

\*\* exakter Test nach Fisher

\*\*\* Mann-Whitney-Test

**Tabelle 2: Basisdaten intraoperativ**

	Gesamtpopulati on (n=69)	Delirium (n=20)	Kein Delir (n=49)	P-Wert
<b>Operationsdauer</b> (in Minuten)	258,91±105,85 (105-598)	279,5 ± 107,96 (146-598)	250,5±104,93 (105-596)	0,177 ***
<b>Narkosedauer</b> (in Minuten)	354,45±105,11 (195-663)	377,95 ± 114,09 (227-624)	344,85±100,88 (195-663)	0,264 ***
<b>Aortenklammzeit</b> (in Minuten)	88,58± 64,79 (38-231)	92,55 ± 43,47 (38-185)	86,96±41,12 (39-231)	0,530 ***
<b>HLM-Laufzeit</b> (in Minuten)	131,78±57,22 (52-375)	147,2 ± 79,98 (56-147,2)	125,49±57,22 (52-318)	0,321 ***
<b>Minimale rektale Temperatur</b> (in °C)	33,15 ± 4,12 (19-37)	33,02 ± 4,38 (24-37)	33,20 ±4,06 (19-37)	0,348 ***
<b>Hypothermer Kreislaufstillstand</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ja</li> <li>nein</li> </ul>	10 (14,5%) 59 (85,5%)	3 (15,0%) 17 (85,0%)	7 (14,3%) 42 (85,7%)	0,999 **

\* unverbundener t-Test

\*\* exakter Test nach Fisher

\*\*\* Mann-Whitney-Test



**Tabelle 3: Basisdaten postoperativ**

<b>Gesamtliegezeit</b> (in Tagen)	14,83±3,94 (8-28)	13,70±3,13 (8-23)	15,29±4,17 (9-28)	0,128 ***
<b>Liegezeit auf ICU</b> (in Tagen)	4,94± 3,75 (2-19)	4,55±1,36 (2-7)	5,10±4,37 (2-19)	0,135 ***

\* unverbundener t-Test  
\*\* exakter Test nach Fisher  
\*\*\* Mann-Whitney-Test

## 4.10 Ethik und Datenschutz

Im Studienzentrum München wurde die Studie durch die Ethikkommission der LMU-München geprüft und genehmigt (Ethikkommissionsnummer: 558-13). Die Analyse wurde mit pseudonymisierten Daten und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Inzidenz des postoperativen Delirs

Hierfür wurden alle Patienten, die einen positiven NuDesc oder CAM-ICU Score sowie alle mit in der Intensivkurve „Delir positiv“ vermerkten Patienten erfasst. Dies ergab bei den 69 in die Studie eingeschlossenen Individuen innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Tagen eine Anzahl von 20 Patienten und somit eine Inzidenz von 29%.

### 5.2 Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe

#### 5.2.1 Basischarakteristika

Bezugnehmend auf die in Tabelle 1, 2 und 3 dargestellten p-Werte können für den Großteil der untersuchten Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen deliranten und nicht deliranten Patienten festgestellt werden. Lediglich im Vergleich des Alkoholkonsums fällt auf, dass Patienten, die anamnestisch keinen Alkohol trinken, signifikant weniger häufig ein postoperatives Delir entwickelten, als solche, die anamnestisch einen Alkoholkonsum angaben ( $p=0,032$ ).

#### 5.2.2 Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen der Gesamtgruppe waren gleich häufig vorzufinden. Die signifikanten Unterschiede sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Signifikante Unterschiede der Begleiterkrankungen**

	<b>Delirium 29% (n=20)</b>	<b>Kein Delirium 71% (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>stattgehabter Myokardinfarkt</b>	30,0% (6)	8,20% (4)	<b>0,029 *</b>
<b>Niereninsuffizienz</b>	35,0% (7)	12,2% (6)	<b>0,042 *</b>
<b>pAVK</b>	20,0% (4)	2,00% (1)	<b>0,023 *</b>

\* exakter Test nach Fisher. Zahlen in Klammern entsprechen den absoluten Zahlen.

Die Patienten mit einem postoperativen Delir hatten häufiger eine pAVK (20 % vs. 2%,  $p=0,023$ ), einen stattgehabten Myokardinfarkt (30% vs. 8,20%,  $p= 0,029$ ) und litten häufiger an Niereninsuffizienz (35% vs. 12,2%,  $p= 0,042$ ).

Alle weiteren Begleiterkrankungen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf und sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: nicht signifikante Unterschiede der Begleiterkrankungen**

	<b>Delirium 29% (n=20)</b>	<b>Kein Delirium 71% (n=49)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Karotisstenose</b>	25,0% (5)	18,4% (9)	0,528 *
<b>KHK</b>	50,0% (10)	42,9% (21)	0,605 *
<b>Arterielle Hypertonie</b>	85,0% (17)	70,8% (34)	0,357 *
<b>Diabetes mellitus</b>	10,0% (2)	16,3% (8)	0,712 *

\* exakter Test nach Fisher. Zahlen in Klammern entsprechen den absoluten Zahlen.

## 5.2.3 Cholinesteraseaktivität

### 5.2.3.1 Acetylcholinesteraseaktivität

Die Differenzwerte der Acetylcholinesteraseaktivität zwischen den Messzeitpunkten zeigt in der Delir- und Nicht-Delirgruppe anfangs einen unterschiedlichen Verlauf. So kam es in der Nicht-Delirgruppe ( $n=49$ ) zu einem signifikanten Abfall vom Baselinewert zum ersten postoperativen Tag ( $p=-0,007$ ). Im Verlauf des Beobachtungszeitraum zwischen dem ersten postoperativen und zweiten postoperativen Tag und auch zwischen dem zweiten postoperativen und dritten postoperativen Tag fand kein weiterer signifikanter Abfall statt ( $p=-0,435$ ;  $p=0,132$ ). Aber im Vergleich zum Baselinewert blieb der signifikante Abfall am zweiten und dritten postoperativen Tag bestehen ( $p=-0,004$ ;  $p=-0,081$ ).

Betrachtet man die Delirgruppe kam es im gesamten Beobachtungszeitraum von drei Tagen zu keinem signifikanten Abfall ( $p=0,993$ ). Auch zwischen den weiteren Messzeitpunkten fanden sich keine signifikanten Differenzen (Baseline zu 1. postop. Tag  $p=0,392$ ; 1. postop. Tag zu 2. postop. Tag,  $p=0,703$ ; 2. postop. Tag zu 3. postop. Tag,  $p=0,661$ ).

Auch beim Vergleich der Delir und Nicht-Delirgruppe zeigte sich zu keiner Zeit (Baseline,  $p=0,218$ ; 1. postop. Tag,  $p=0,584$ ; 2. postop. Tag,  $p=-0,791$ ; 3. postop. Tag,  $p=0,956$ ) ein signifikanter Unterschied der Differenzwerte im Verlauf (siehe Abbildung 8 und 9).

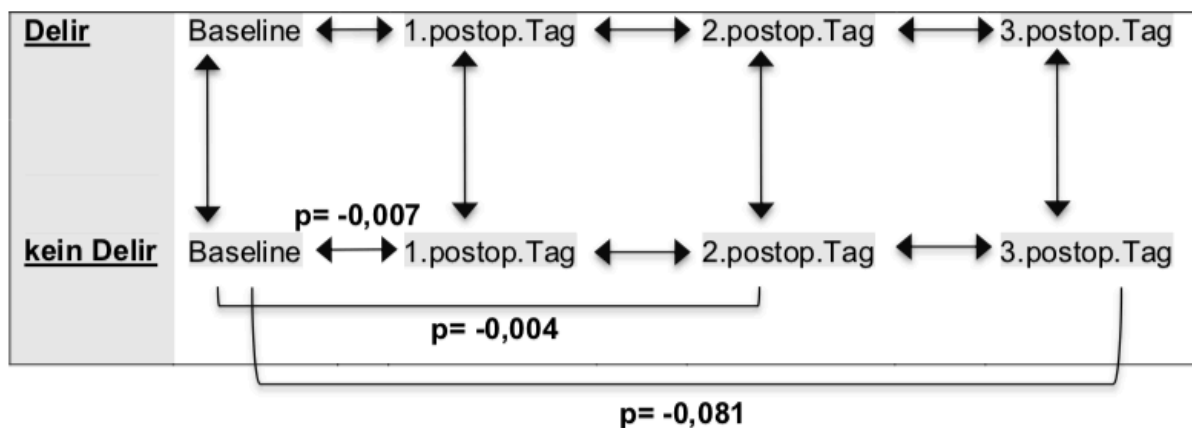
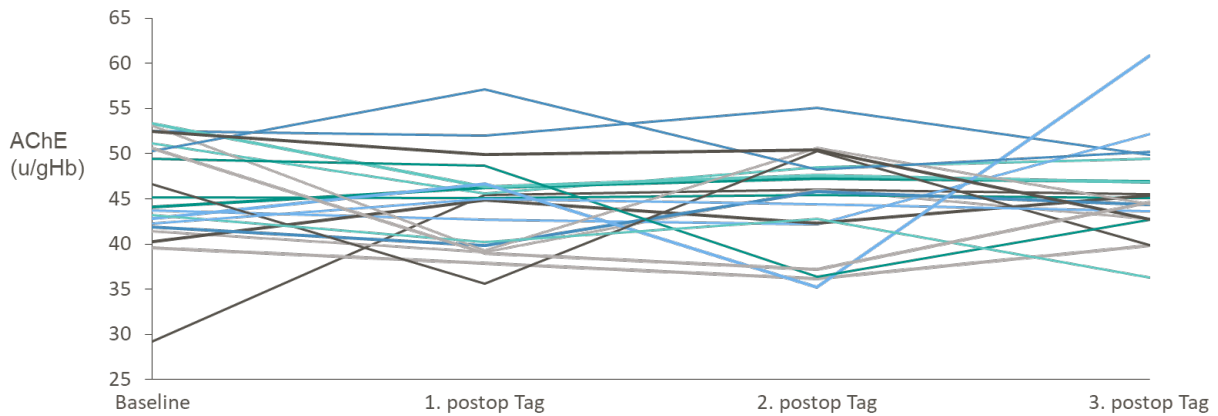


Abbildung 8: AChE-Aktivität im Verlauf mit p-Werten



Abbildung 9: perioperativer Verlauf der Acetylcholinesteraseaktivität



**Abbildung 10: Einzelverläufe der AChE-Aktivität in der Delirgruppe**

### 5.2.3.2 Butyrylcholinesteraseaktivität

Die Butyrylcholinesteraseaktivität fiel sowohl in der Delirgruppe als auch in der Nicht-Delirgruppe gleichermaßen signifikant ab. So errechnete sich für die Differenzwerte der Enzymaktivität in der Nicht-Delirgruppe von Baseline zum ersten postoperativen Tag ein p-Wert von  $-0,001$ , vom 1. postop. Tag zum 2. postop. Tag ein p-Wert von  $<0,001$ , was mit einem signifikanten Abfall der Aktivität gleichzusetzen ist. Lediglich vom 2. postop. Tag zum 3. postop. Tag kam es zu keinem weiteren Abfall ( $p=0,459$ ). Auch der Vergleich vom Baselinewert zum 2. und 3. postop. Tag bestätigte die signifikante Aktivitätsabnahme (jeweils  $p=-<0,001$ ).

In der Delirgruppe fand sich kein signifikanter Abfall vom Ausgangswert zum 1. postop. Tag ( $p=-0,113$ ). Ansonsten war die Signifikanz der Abnahme der Enzymaktivität gleichermaßen festzustellen vom 1. postop. Tag zum 2. postop. Tag ( $p=-0,012$ ). Auch in dieser Gruppe war der Vergleich vom 2. zum 3. postop. Tag nicht signifikant ( $p=-0,334$ ).

Auch beim Vergleich der Butyrylcholinesteraseaktivität der beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf (Baseline,  $p=-0,894$ ; 1. postop. Tag,  $p=-0,330$ ; 2. postop. Tag,  $p=0,537$ ; 3. postop. Tag,  $p=-0,542$ ) (siehe Abbildung 11 und 12). Hier gilt festzuhalten, dass es von einem initial gleichen Enzymaktivitätsniveau zwar zu einem signifikanten Abfall gekommen ist, dieser aber gleichermaßen ohne signifikanten Unterschied in der Nicht-Delir- und Delirgruppe stattgefunden hat.

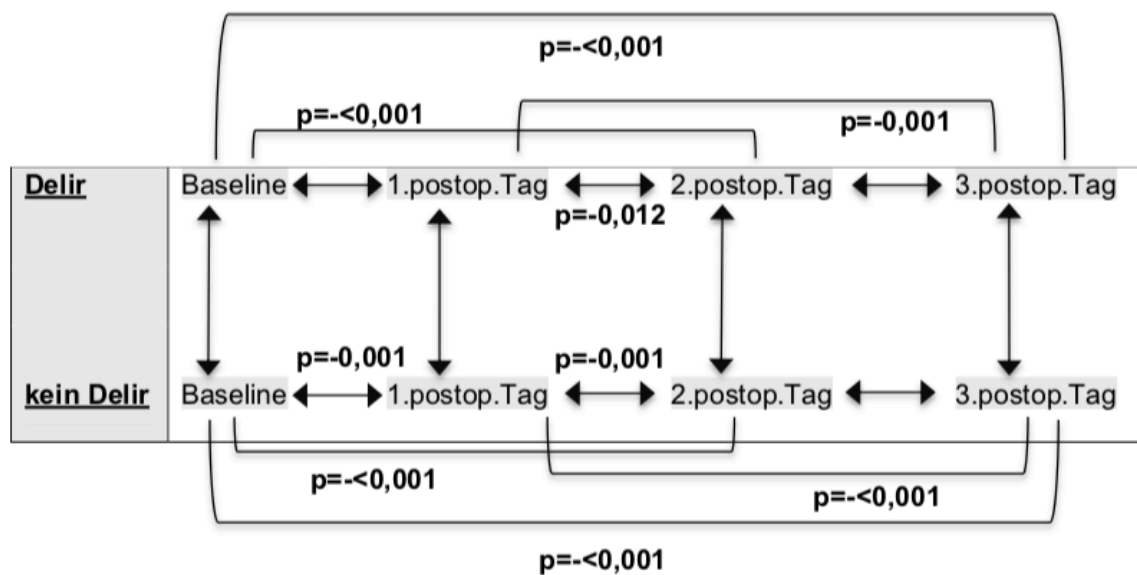


Abbildung 11: BuChE-Aktivität im Verlauf mit p-Werten

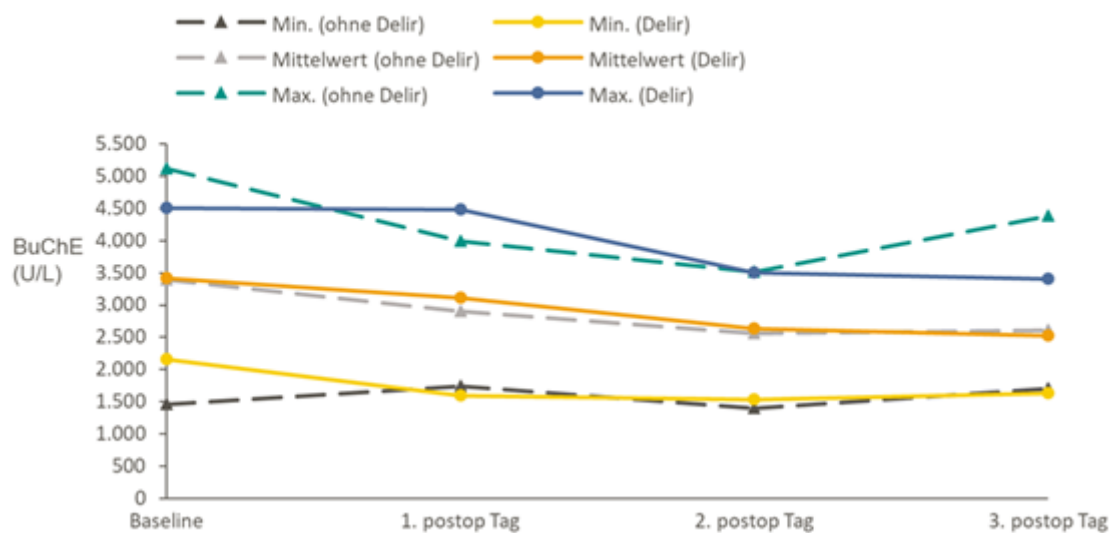


Abbildung 12 : perioperativer Verlauf der Butyrylcholinesteraseaktivität

### 5.2.4 C-reaktives Protein (CRP)

Der CRP-Wert als Maß einer systemischen Entzündungsreaktion steigt ausgehend von einem gering erhöhten Normwert in beiden Gruppen signifikant auf ein Maximum am zweiten postoperativen Tag an. Der Baselinewert in der Nicht-Delirgruppe betrug im Mittel 1,01 mg/dl und stieg auf ein Maximum von 16,63 mg/dl an. In der Delirgruppe kam es zu einem Anstieg vom Baseline-Mittelwert 0,89 mg/dl auf ein Maximum von 16,20 mg/dl. Der Anstieg verlief in beiden Gruppen gleichsinnig ohne signifikanten Unterschied (Baseline:  $p=0,758$ ; zweiter postoperativer Tag:  $p=0,754$ ) (siehe Abbildung 13).

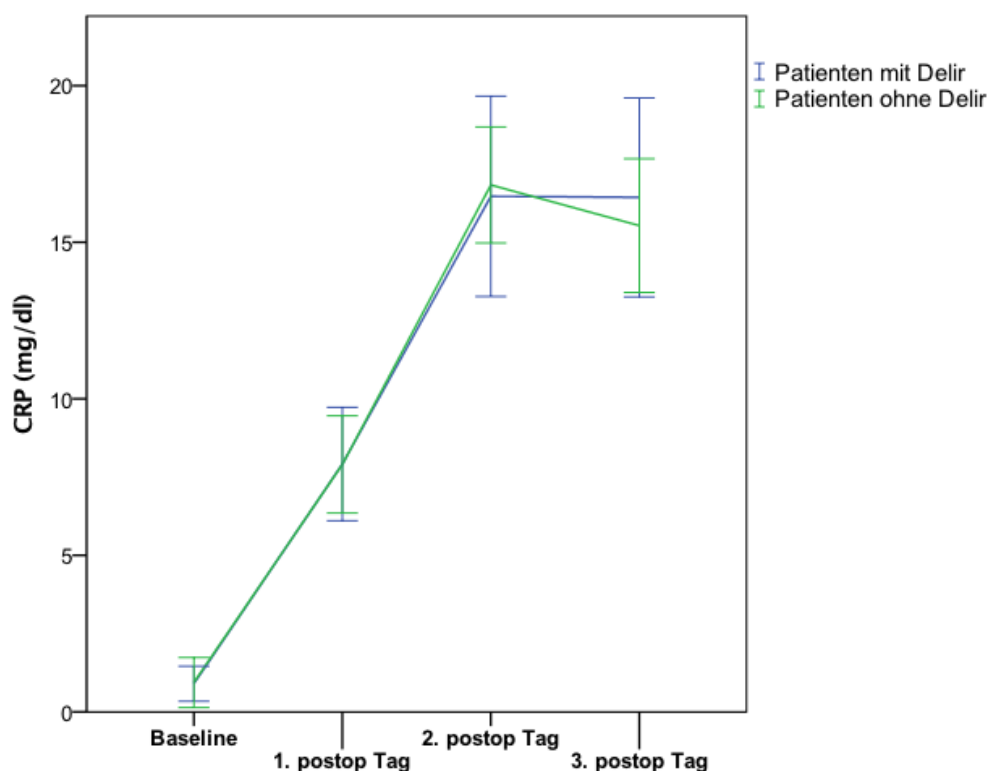


Abbildung 13: CRP-Werte im Verlauf

### 5.2.5 Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Der „anticholinergic load“ nach Anwendung der ADS war bei nur 10 Patienten positiv (14,4 %). Dabei betrug der höchste ADS-Wert vier. Von den insgesamt 20 Patienten mit einem postoperativen Delir hatten nur drei einen positiven ADS-Wert von 1. Aufgrund der geringen Fallzahl von Patienten mit positivem „Load“ kann keine ausreichende statistische Auswertung erfolgen (siehe Abbildung 14).

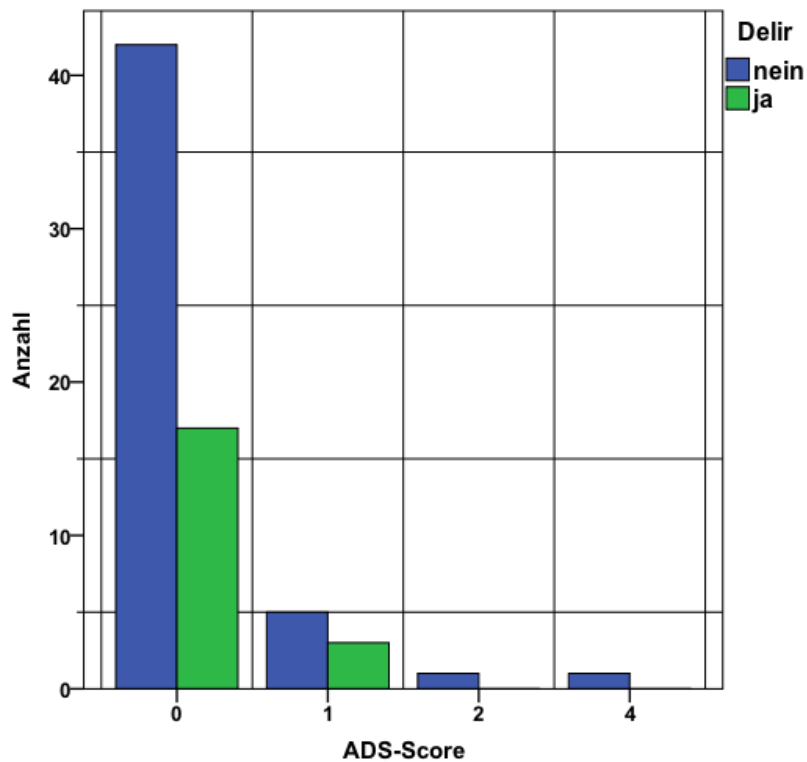


Abbildung 14: ADS-Score

### 5.3 Ergebnisse der univariaten- und multiplen Regressionsanalyse

Für die Analyse möglicher Risikofaktoren für das Auftreten des postoperativen Delirs wurde eine univariate und multiple Regressionsanalyse mit den unten aufgeführten Kovariablen durchgeführt (siehe Abbildung 15). Der univariaten Regressionsanalyse nach ist das Vorliegen einer pAVK, ein stattgehabter Myokardinfarkt und ein Alkoholkonsum ein signifikanter Risikofaktor für das postoperative Delir.

Für die multivariate Analyse gingen die in der univariaten Analyse signifikanten Kovariablen ein. Davon konnte die pAVK als unabhängiger Risikofaktor bestimmt werden.

Effekt	ADJUSTIERT (MULTIPLES MODELL)					UNADJUSTIERT (UNIVARIATE MODELLE)				
	Parameterschätze r	Odds Ratio Schätzer	OR untere 95% Konfidenzgrenze	OR obere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert	Parameterschätze r	Odds Ratio Schätzer	OR untere 95% Konfidenzgrenze	OR obere 95% Konfidenzgrenze	p-Wert
Geschlecht m vs w	0,679	1,972	0,397	12,445	0,425	1,011	2,747	0,778	12,986	0,147
Alter	0,009	1,009	0,931	1,099	0,827	-0,001	0,999	0,951	1,053	0,979
pAVK ja vs nein	2,593	13,364	0,930	605,263	<b>0,094</b>	2,485	12,000	1,631	244,167	<b>0,031</b>
AMI ja vs nein	1,558	4,749	0,622	40,142	0,133	1,573	4,821	1,211	21,275	<b>0,028</b>
Alkohol ja vs nein	1,189	3,235	0,771	16,215	0,118	1,196	3,307	1,107	10,848	<b>0,038</b>
Diabetes mellitus ja vs nein	-0,755	0,470	0,026	4,102	0,534	-0,563	0,569	0,081	2,556	0,502
HLM-Dauer in Min	0,008	1,008	0,987	1,032	0,445	0,005	1,005	0,997	1,013	0,191
OP-Dauer in Min	-0,001	0,999	0,981	1,015	0,889	0,003	1,003	0,997	1,008	0,345
ACH Baseline	-0,096	0,908	0,780	1,034	0,172	-0,042	0,959	0,879	1,028	0,290
ACH Differenz zwischen Post-OP Tag 1 und Baseline	0,023	1,256	0,743	1,967	0,297	0,033	1,033	0,956	1,125	0,426
BuChE Baseline	0,001	1,001	1,000	1,003	0,187	0,000	1,000	0,999	1,001	0,899
BuChE Differenz zwischen Post-OP Tag 1 und Baseline	-0,003	0,997	0,991	1,001	0,229	0,000	1,000	1,000	1,001	0,448
Interaktion zwischen ACH Baseline und Post-OP Tag 1	-0,005	0,995	0,986	1,007	0,270	-	-	-	-	-
Interaktion zwischen BuChE Baseline und Post-OP Tag 1	0,000	1,000	1,000	1,000	0,156	-	-	-	-	-

Abbildung 15: Ergebnisse der univariaten- und multiplen Regressionsanalyse



## **6 Diskussion**

Die vorliegende Studie gliedert sich in zwei Abschnitte. Der erste bestand darin, die Inzidenz und die Risikofaktoren für das Delir bei Patienten zu identifizieren, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung einer HLM unterzogen haben. Im zweiten galt zu beurteilen, ob durch die Messung der Aktivität der Enzyme Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase der Beginn des Delirs vorhergesagt werden könnte. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur aktuellen Fachliteratur diskutiert.

### **6.1 Delirinzidenz – Einordnung in die Studienlage**

Abhängig von der angewandten Methode reichen die Angaben zur Inzidenz eines postoperativen Delirs in der Herzchirurgie von 3 bis 70%, wobei unter Anwendung der strengsten Kriterien die Inzidenz zwischen 26 bis 52% liegen dürfte (100)(101)(102)(103).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Delirinzidenz von 29% beobachtet, was eine gute Übereinstimmung mit den genannten Ergebnissen bedeutet. Ein ähnlicher Wert von 27,6% wurde von M. John, F. Radtke et al. in einer aktuellen und fast identisch aufgebauten Studie mit 217 kardiochirurgischen Patienten angegeben (104).

Dadurch wird die Validität der an unserem Patientenkollektiv erhobenen Daten unterstrichen.

### **6.2 Welche Rolle spielt die BuChE in Bezug auf das postoperative Delir?**

Basierend auf unseren Messungen wird deutlich, dass keine signifikanten Unterschiede in der Enzymaktivität der peripheren BuChE zwischen beiden Beobachtungsgruppen bestehen. Die Enzymaktivität beider Gruppen verhält sich gleichermaßen abfallend. Das Auftreten eines Delirs lässt sich somit nicht mit einem generellen Abfall der BuChE-Aktivität erklären und lässt den Schluss zu, dass ein multifaktorielles Geschehen auf die Delirrentstehung einwirkt. Auch in der bereits oben genannten Studie von M. John und F. Radtke (104) fanden sich neben der ähnlichen Delirinzidenz ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Enzymaktivität von BuChE zwischen Delir- und Nicht-Delirgruppe, was den fehlenden Stellenwert der BuChE als Delirprädiktor untermauert.

Cerejeira et al wiesen nach, dass eine präoperativ erniedrigte Plasmacholinesteraseaktivität mit einer erhöhten Delirinzidenz einhergeht (62). Konträr dazu zeigte sich in diesem Studienkollektiv auch am Tag vor OP (Baseline) kein signifikanter Unterschied zwischen den späteren Delir- und Nicht-Delirpatienten. Möglicherweise könnte dieser Unterschied durch das höhere Durchschnittsalter der Patienten von Cerejeira ( $73,04 \pm 6,29$ ) im Vergleich zu denen der vorgelegten Arbeit ( $65,65 \pm 10,46$ ) zu erklären sein. Denn es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der Cholinesterasen im Alter abnimmt und in Korrelation mit der Muskelmasse steht (105)(106)(107).

Gegen die Aussagekraft der peripher gemessenen BuChE-Aktivität spricht, dass die im Liquor cerebrospinalis gemessene Aktivität wesentlich von der im Plasma abweicht (81). Als Surrogatparameter für den zentralen cholinergen Transmitterhaushalt muss sie somit mit Skepsis herangezogen werden. Zumal keine erythrozytäre Form wie bspw. bei der AChE bekannt ist. Darüberhinaus ist die Cholinesterasenaktivität und vor allem die der BuChE einer relevanten inter- und intra-individuellen Variabilität ausgesetzt (108). So wird bspw. in 1 von 100.000 Amerikanern und Europäern die BuChE gar nicht exprimiert. Dieses Phänomen der genetischen Variation wird als „silent BuChE“ bezeichnet (109).

Zusätzlich unterliegt diese Plasmacholinesterase vielen weiteren Einflussgrößen, die die Aussagekraft hinsichtlich des postoperativen Delirs beeinträchtigen können.

Der Hauptsyntheseort der BuChE ist die Leber, sodass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion mit einer verminderten BuChE-Aktivität einhergeht. So stellen Lebererkrankungen, die mit einer Störung der Syntheseleistung einhergehen, sicherlich einen Einflussfaktor auf die Verwertbarkeit der BuChE dar. Eine Betrachtung und Überwachung der Leberenzyme und der Lebersyntheseparameter wie Albumin und dem Quick- oder INR-Wert im perioperativen Verlauf wären eine sinnvolle Ergänzung gewesen. Der Albuminwert unterliegt dabei postoperativ einigen Einflussfaktoren wie Blutverlust, längere HLM-Einsatzzeit und Volumensubstitution (110).

Santarpia et al. zeigten in Untersuchungen an Intensivpatienten, dass es bei chronischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und Lebermetastasen zu einem Abfall der BuChE-Aktivität im Serum kommt. Zudem bewirkten ein hohes Stresslevel und akute sowie chronische Entzündungsreaktionen einen Abfall der Enzymaktivität.

Auch scheint Übergewicht und der Lipidhaushalt einen Einfluss auf die BuChE zu nehmen (36).

Abschließend ist festzuhalten, dass die BuChE vielen Einflussfaktoren unterliegt und somit als singulärer Marker in Bezug auf die Delirentwicklung nur bedingt aussagekräftig ist.

### **6.3 Perioperative Aktivität der BuChE als Verlaufsparemeter von Entzündungsreaktionen und das Outcome von Intensivpatienten**

Zieht man die Studienlage der letzten Jahre hinzu, so spielt die BuChE und ihre Aktivität im peripheren Blut eine zunehmend große Rolle als Verlaufsparemeter bei Inflammation und dem Outcome von Intensivpatienten (111)(112)(36).

Wie in Absatz 2.6 (Pathophysiologie) beschrieben, scheint nicht nur die Immunantwort des Organismus, sondern auch eine Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren mit der Folge einer Neuroinflammation auf die Delirgenese einzuwirken. Cerejeira et al. benennen Gewebetraumen und operative Eingriffe als Auslöser, die zur Aktivierung der bereits beschriebenen inflammatorischen Kaskade führen (113). Dabei spielen Gliazellen im ZNS eine maßgebliche Rolle in der Entstehung der Neuroinflammation (114). Dies deutet darauf hin, dass die BuChE-Aktivität das Ausmaß der Neuroinflammation unspezifisch widerspiegelt und zusätzlich invers zum CRP-Verlauf korreliert (115). Dabei wird die BuChE vorwiegend in immunologisch aktiven Gliazellen des ZNS produziert, was die zentrale Bedeutung als Indikator für eine Inflammation unterstreicht (52). Es konnte bereits früher gezeigt werden, dass das Ausmaß des Aktivitätsverlusts mit dem Verlauf hinsichtlich Komplikationen und Prognose korreliert (116)(117)(118). Auch in diesem Patientenkollektiv induzierte offensichtlich der herzchirurgische Eingriff, inklusive Einsatz der HLM, die Kaskade der systemischen Inflammation, in deren Folge auch die BuChE-Aktivität sank.

So beschreibt bspw. A. Zivkov et al. einen relevanten peripheren BuChE-Aktivitätsabfall bei Patienten mit einem SIRS und sieht die BuChE als frühen Indikator für dieses Krankheitsbild (112). Dabei lassen sich in dieser Arbeit gleichermaßen bei Delir- und Nicht-Delirpatienten eine fallende Tendenz der BuChE-Aktivitätswerte im Beobachtungszeitraum gut in diesen Kontext einordnen.

Analog zu dem beschriebenen BuChE-Aktivitätsabfall kommt es, wie in Abbildung 12 dargestellt, zu einem Anstieg des Inflammationsparameters CRP, im Sinne einer negativen Korrelation. Daraus folgt, dass die BuChE-Aktivität, ähnlich wie ein Akut-

Phasen-Protein, als ein Biomarker für die systemische Inflammation gesehen werden kann (106)(112)(119).

#### **6.4 Grundlagen zur Interpretation der AChE-Aktivität**

Es können sowohl erniedrigte als auch erhöhte AChE-Aktivitäten als Zeichen des cholinergen Defizits interpretiert werden.

Eine erhöhte Enzymaktivität lässt sich durch einen vermehrten Abbau des Substrats ACh pathophysiologisch bspw. durch einen glutamaterg-cholinergen Exzess im Rahmen einer zerebralen Mikrozirkulationsstörung und damit einhergehender Hypoxie erklären. Das erhöhte Substratangebot in Kombination mit einer gestörten Wiederaufnahme von ACh in die Präsynapse geht mit einem erhöhten Abbau von ACh einher. Das führt zu einer erhöhten AChE-Aktivität und ebenfalls zur Erhöhung des Surrogatparameters, der erythrozytären AChE (120).

Eine verminderte Enzymaktivität kann durch zwei Prozesse erklärt werden: Zum einen führt eine Neuroinflammation oder Hypoxie zur Apoptose von cholinergen Neuronen und konsekutiv zur verminderten Freisetzung von ACh und AChE. Zum anderen kann es durch anticholinerge Substanzen zur Abnahme von m-Cholinorezeptoren, zur Neurodegeneration und zum Mangel an AChE kommen (120)(53).

Im Folgenden soll versucht werden, die in dieser Arbeit gemessenen AChE-Aktivitäten zu interpretieren und in die aktuelle Studienlage einzuordnen.

#### **6.5 Bedeutung der perioperativen AChE-Aktivität**

Zu Beginn möchte ich auf die große Bandbreite der aktuellen Studienlage hinsichtlich der Interpretation der AChE-Aktivität hinweisen. So wiesen Plaschke et al. in ihrer Arbeit einen generellen Anstieg der zentralen AChE-Aktivität und dem damit verbundenen Anstieg der erythrozytären AChE-Aktivität nach. Dieser Anstieg erfolgte unabhängig vom operativen Stimulus und dem Auftreten eines Delirs.

In der multizentrischen CESARO-Studie, in deren Rahmen die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, konnte dagegen eine signifikant erhöhte AChE-Aktivität in der Delirgruppe nachgewiesen werden (121).

Die Arbeitsgruppe um Cerejeira et al. konnte wiederum einen postoperativ signifikanten Abfall der AChE-Aktivität in beiden Vergleichsgruppen dokumentieren.

In den genannten Fällen kann die beobachtete Enzymaktivität durch die oben beschriebenen Prozesse mit einem zentralen ACh-Abfall erklärt werden, was die These des cholinergen Defizits untermauert. Diese Ergebnisse legen auch nahe, dass sowohl die verminderte als auch gesteigerte AChE-Aktivität mit einem Delir oder kognitiven Defizit assoziiert sein kann.

In dieser Arbeit bestand präoperativ kein signifikanter Unterschied der AChE-Aktivität zwischen den Patienten, die später ein Delir und denen, die kein Delir entwickelten. In der Delirgruppe bleibt die Enzymaktivität konstant auf einem Niveau. Innerhalb der Nicht-Delirgruppe kam es nur vom Baselinewert zum 1. postop. Tag zu einem signifikanten Abfall, der aber nicht zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen führte. Schon in einer von Koponen et al. im Jahr 1991 durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied der AChE-Aktivität im Liquor von Patienten mit Delir im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Delir gab (122). Auch in einer prospektiven Kohortenstudie von Tomasi et al. (2015) konnte kein Zusammenhang zwischen der Serumaktivität der AChE und der Delirinzidenz eines Patientenkollektivs einer gemischt chirurgisch-internistischen Intensivstation nachgewiesen werden (118).

Tomasi et al. führten in ihrer Studie lediglich eine punktuelle Messung der Enzymaktivität bei Aufnahme auf die Intensivstation innerhalb von 24 Stunden durch. Somit kann der Messzeitpunkt sowohl vor als auch nach einem Delir auslösendem Ereignis liegen.

Im Gegensatz dazu liefert die vorliegende Arbeit Ausgangswerte, die sicher vor dem „Triggerereignis“ bestimmt wurden, und zusätzlich drei Verlaufswerte. Die hier vorliegenden gleichbleibenden Messwerte im perioperativen Verlauf der beiden Beobachtungsgruppen unterstreichen den fehlenden Zusammenhang zur Delirinzidenz. Einen ausbleibenden AChE-Aktivitätsabfall dokumentierten auch K. Abou-Hatab et al.. Diese untersuchten, ob eine offene Herniotomie bei jungen und älteren Patienten Einfluss auf die AChE-Aktivität hat (123).

Betrachtet man nun die Ergebnisse von K. Abou-Hatab und die dieser Arbeit kann geschlussfolgert werden, dass ein operatives Trauma allein keinen signifikanten Abfall der Enzymaktivität nach sich zieht. Es muss weitere Faktoren geben, die auf die Aktivität der AChE einwirken. Zudem verdeutlicht es auch, dass die Verwertbarkeit der AChE-Aktivität als Prädiktor oder Verlaufsparemeter nicht

uneingeschränkt möglich ist. Zur Veranschaulichung und Untermauerung der Aussage sind in Abb. 10 die Einzelverläufe der AChE-Aktivität von den 19 Patienten mit Delir dargestellt.

## **6.6 Interpretation der eigenen Messergebnisse der AChE-Aktivität**

Die in dieser Arbeit gleichbleibende AChE-Aktivität in den Vergleichsgruppen deckt sich mit der Aussage von M. John et al. aus dem Jahr 2017, die auch die Enzymaktivität der AChE bei kardiochirurgischen Patienten mit und ohne Delir untersucht haben (104). Eine genaue Ursache für die gleichbleibende AChE-Aktivität ist schwer zu ermitteln, da eine endgültige Erklärung für den Zusammenhang der Enzymaktivität und dem Auftreten des Delirs nicht belegt ist. Vielmehr lässt die Abweichung von den bereits erwähnten Arbeiten von Cerejeira et al., der CESARO-Studie und auch Plaschke et al. die Vermutung zu, dass unbekannte und wenig untersuchte Einflussgrößen auf die Enzymaktivität einwirken. Im Folgenden sollen mögliche Faktoren diskutiert werden, die Einfluss auf die Enzymaktivität haben könnten.

Anders als in vielen Studien, in denen Patienten auf Intensivstationen häufig ohne operativen Eingriff oder nach unterschiedlichsten Operationen untersucht wurden, befasst sich diese Arbeit ausschließlich mit Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen. Da sich Operations- ( $p=0,177$ ), Narkose- ( $p=0,264$ ) und die Liegedauer auf der Intensivstation ( $p=0,135$ ) nicht signifikant in der Delir und Nicht-Delirgruppe unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass ein vergleichbares operatives Trauma und somit auch ein gleich großer anticholinerger Impact (124) auf beide Vergleichsgruppen einwirkt. Mit dem anticholinerger Impact sind Medikamente gemeint, die zum einen zur Analgosedierung während der Operation (z.B. Benzodiazepinderivate) und zum anderen zur Delirbehandlung (z.B. Neuroleptika) verwendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente die präsynaptische Freisetzung von ACh mindern und die AChE kompetitiv hemmen können (125)(126)(127). Darüberhinaus interferieren andere Medikamente, die weniger für ihre anticholinerge Wirkung bekannt sind (Furosemid, Propofol, Clonidin), mit dem cholinergen Transmitterhaushalt (124)(128). Eine weitere Einflussnahme könnte durch die vasokonstriktorische Wirkung der verwendeten Katecholamine (Noradrenalin) erfolgen, die eine zentrale Mikrozirkulationsstörung mit Hypoxie

verursachen und somit – wie weiter oben erläutert – die Aktivität der AChE beeinflusst.

Auch der gemessene Hämoglobinwert scheint positiv mit den Enzymaktivitäten ACh- und BuChE zu korrelieren wie Cerejeira et al. feststellten. In dem vorliegenden Studiendesign wurde kein Hauptaugenmerk auf die Verwendung von Blutersatzprodukten gelegt. Jedoch könnte auch darin eine Erklärung für den gleichbleibenden Aktivitätsverlauf liegen, da viele Patienten sowohl in der Delir- als auch in der Nicht-Delirgruppe Erythrozytenkonzentrate erhalten haben. Studien, die sich mit dem Zusammenhang von verwendeten Blutprodukten und der Enzymaktivität von Cholinesterasen auseinandersetzen, liegen aktuell nicht vor.

## **6.7 CESARO-Studie – eine kurze Vorstellung**

Die CESARO-Studie ist eine prospektive multizentrische Observationsstudie, die Daten aus insgesamt neun deutschen Kliniken mit 650 Patienten, darunter auch die der LMU, hinsichtlich der Enzymaktivität von AChE und BuChE in Zusammenhang mit dem Auftreten des postoperativen Delirs untersucht hat. Bei dem Studienkollektiv handelte es sich um Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen diverser Fachrichtungen unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Aktivität der BuChE bei Patienten, die ein Delir entwickelten, bereits sowohl vor der Operation als auch am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant erniedrigt waren. Analog fand sich dazu ein signifikanter Anstieg der AChE-Aktivität in der Delirgruppe präoperativ sowie am ersten und zweiten Tag nach der Operation. Die durchgeführte multivariate Analyse ergab ein entsprechend erhöhtes Delirrisiko bei einem Abfall der BuChE-Aktivität um 1 U/l um ca. 2,1% und bei einem Anstieg der AChE-Aktivität um 1 U/gHb um ca. 1,4 %. Die Ergebnisse legen nahe, dass der perioperative Aktivitätsverlauf mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs zusammenhängen könnte. Die genauen Zusammenhänge verbleiben unklar (121).

## **6.8 Prädisponierende Risikofaktoren für ein postoperatives Delir**

Eine Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass der stattgehabte Myokardinfarkt, die pAVK und der Alkoholkonsum in der univariaten Regressionsanalyse als Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs identifiziert werden konnten.

Dies legt durchaus nahe, dass Einflussgrößen, die zentrale und periphere Gefäßschädigungen und Minderdurchblutungen bedingen, eine zentrale Rolle in der

Entstehung eines Delirs spielen könnten. So stellte sich in der Studie von Kotfis et al. die extrakardiale Arteriopathie bei Patienten im Alter >65 Jahre als Risikofaktoren für ein Delir heraus. Auch Gosselt et al. fand, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen das Delirrisiko erhöhen. Zudem war in beiden Arbeiten in der Delirgruppe die Anzahl der Individuen mit einer chronischen Niereninsuffizienz signifikant erhöht (129)(130). Bedenkt man, dass ein Großteil der Niereninsuffizienzen als Langzeitschäden im Rahmen eines Diabetes mellitus als sog. diabetische Nephropathie (ca. 35%) auftreten, kann man diese durchaus einer Vaskulopathie zuordnen. Auch in meiner Arbeit zeigt sich die chronische Niereninsuffizienz in der Delirgruppe signifikant erhöht ( $p=0,042$ ).

Gleichermaßen verhält es sich mit dem stattgehabten Myokardinfarkt ( $p=0,029$ ). Koster et al. nennt zudem die pAVK als unabhängigen Risikofaktor, was durch das Ergebnis in dem von mir durchgeführten multiplen Regressionsmodell bestätigt wird (74). Interessanterweise fand sich Diabetes mellitus selbst jedoch nicht als Risikofaktor wieder.

Ein weiterer Risikofaktor, der nach meiner Datenerhebung in Betracht gezogen werden muss, ist der von Patienten anamnestisch angegebene Alkoholkonsum ( $p=0,038$ ). Dieser war sowohl im statistischen Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe als auch in der univariaten Regressionsanalyse signifikant auffällig. Hierzu gibt es Studien, die den Alkoholkonsum als eindeutigen Risikofaktor belegen (104)(132), aber auch Arbeiten die keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Auftreten eines Delirs sehen (133). Insgesamt gibt es zur Zeit leider wenig Arbeiten, die sich mit der Einflussnahme von Alkohol auf das Delirrisiko nach operativen Eingriffen auseinandersetzen. Es gilt auch festzuhalten, dass sich die Differenzierung zwischen einem durch einen operativen Eingriff induzierten Delir und einem Alkoholentzugsdelir schwierig gestaltet.

## **6.9 Diskussion des Studiendesigns und der Methodik**

### **6.9.1 Fallzahl**

Im Vergleich zu anderen Studien ist das Patientenkollektiv mit 69 Teilnehmern relativ klein. Laut anfänglich festgelegtem Studienprotokoll war eine Teilnehmerzahl von 100 geplant. Diese konnte aber leider durch mehrere Faktoren nicht erreicht werden. Zum einen war die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme an der Studie recht gering. Dies mag an der erhöhten Nervosität und Anspannung vor einem großen



herzchirurgischen Eingriff gelegen haben. Zum anderen erfolgte die Mitteilung einer anstehenden Operation an das Studienteam verhältnismäßig spät, sodass ein Studieneinschluss samt aller Vorbereitungen gelegentlich zeitlich nicht möglich war. Die Anzahl von ausgeschlossenen Patienten ist jedoch mit 10 von 79 (7,9%) gering. In einer sehr ähnlich aufgelegten Studie von M. John und F. Radtke et. al (104) kam es zu einer Dropout-Rate von 24,4 % (81 von 332).

### **6.9.2 ChE check mobile©**

Um valide Messergebnisse zu erzielen, gibt die Firma Securetec einige Anforderungen an das Probenmaterial vor. So sollte die Probe und die Umgebung eine Mindesttemperatur von 20°C haben, was auf Intensivstationen und in Operationssälen zu erwarten ist.

Auch darf der Hämoglobingehalt 5 mg/dl nicht unter- und 20 mg/dl nicht überschritten werden. In dieser Arbeit wurde die Probe ohne Kenntnis des Hb-Werts untersucht. Es ist aber davon auszugehen, dass ein Hb-Wert von weniger als 5 mg/dl rasch durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentrate ausgeglichen worden wäre. Die Wirkung von Erythrozytenkonzentrate auf die Enzymaktivität der Cholinesterasen ist noch wenig untersucht.

Zuletzt gilt zu erwähnen, dass die von der Firma Securetec angegebenen Referenzwerte für die Enzymaktivität auf Untersuchungen eines gesunden Kollektivs basieren. Für Patienten mit einer Beeinflussung der Enzymaktivität im Rahmen eines Delirs gibt es kein Vergleichskollektiv. Es bleibt also fraglich, ob eine Unterschreitung der Referenzwerte tatsächlich pathologisch ist.

### **6.9.3 Erhebung der Vorerkrankungen**

Die Erhebung der Vorerkrankungen erfolgte durch vorliegende Arztbriefe und Befragung der Studienteilnehmer. Dies schmälert die Validität der vorhandenen Vorerkrankungen und deren statistische Auswertung und erklärt eventuell, warum nicht mehr Vorerkrankungen, die dem kardiovaskulärem Risikoprofil zuzuordnen sind, signifikant auffällig waren.

### **6.9.4 Delirscreening und Auswirkung auf die Inzidenz**

Da das Studienteam nur ein Mal pro Tag die Studienteilnehmer mittels der Screeningtools (NuDESC und CAM-ICU) auf das Vorhandensein eines Delirs testete, ist die tatsächliche Häufigkeit vielleicht höher, insbesondere die des hypoaktiven Delirs. Besser wäre eine mehrmals am Tage durchgeführte Erhebung durch das

schrittweise anwesende medizinische Fachpersonal gewesen. Zusätzlich bleibt nicht auszuschließen, dass Patienten, die postoperativ der Studienteilnahme ablehnend gegenüber standen und ausgeschlossen wurden, eine hypoaktive Delirausprägung entwickelt hätten.

#### **6.9.5 Zirkadiane Cholinesteraseaktivität**

Zudem konnten die Enzymmessungen nicht immer zur selben Zeit durchgeführt werden. Dies kann aufgrund der zirkadianen Enzymaktivität zu physiologisch bedingten Niveauunterschieden geführt haben.

## **7 Zusammenfassung**

### **7.1.1 Hintergrund**

Das postoperative Delir, welches insbesondere mit einer hohen Inzidenz nach herzchirurgischen Eingriffen auftritt, ist ein schwerwiegendes und unerwünschtes Ereignis und geht mit einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität einher. Daher ist es von großer Bedeutung delirgefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren, um bereits präventiv eingreifen zu können.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, ob es einen Biomarker gibt, der es ermöglicht, präoperativ ein patientenspezifisches Delirrisiko abschätzen zu können. Darüber hinaus soll überprüft werden, ob spezifische Risikofaktoren existieren, die das Delirrisiko erhöhen.

### **7.1.2 Methodik**

Diese Observationsstudie wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie (CESARO) unter Führung der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Es wurden 79 Probanden in die Studie eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Februar 2013 bis Dezember 2014 einem offenen herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung einer HLM unterzogen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten 69 Studienteilnehmer in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Während des stationären Aufenthalts wurden zu sechs festgelegten Zeitpunkten die Enzymaktivität der AChE- und BuChE bestimmt und zusätzlich mit Hilfe der Delirscreening-Tools Nu-DESC und CAM-ICU auf das Vorliegen eines postoperativen Delirs jeweils am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag getestet.

### **7.1.3 Ergebnisse**

Bei 20 von 69 Patienten konnte das Vorliegen eines postoperativen Delirs festgestellt werden, was einer Inzidenz von 29% entspricht. Im statistischen Vergleich der Gruppenunterschiede zwischen Studienteilnehmern mit und ohne Delir fiel der Alkoholkonsum ( $p=0,038$ ) als unabhängiger Risikofaktor auf.

In der Auswertung der Enzymaktivität von AChE und BuChE kam es zu keinen signifikant verschiedenen Verläufen in der Fall- und Kontrollgruppe.

Auffällig war eine negative Korrelation zwischen der BuChE-Aktivität und dem Verlauf des Inflamationsparameters CRP.

Nach Anwendung einer univariaten und multiplen Regression konnten wir den stattgehabten Myokardinfarkt ( $p=0,028$ ) und die pAVK ( $p=0,031$ ) als Risikofaktoren isolieren.

### **7.1.4 Schlussfolgerung**

Beleuchtet man die aktuelle Studienlage, ergibt sich eine multifaktorielle Delirgenese nach herzchirurgischen Eingriffen. So unterstreichen viele Autoren, dass es ein Zusammenspiel aus prädisponierenden Faktoren, Komorbiditäten (Vaskulopathie, systemische Inflammation), aber auch von Umwelteinflüssen (wie Stress und Lärm auf der Intensivstation) gibt. Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit können als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs nach herzchirurgischem Eingriff der stattgehabte Myokardinfarkt, die pAVK und der Alkoholkonsum aufgeführt werden.

Welche Rolle die Cholinesterasen in der Entwicklung und Vorhersage einnehmen, ist nicht abschließend geklärt. Versteht man eine Neuroinflammation und Veränderungen im cholinergen Transmitterhaushalt als Auslöser für ein postoperatives Delir, wird jedoch deutlich, dass die Cholinesterasen eine zentrale Bedeutung einnehmen.

Die negative Korrelation der Butyrylcholinesterase-Aktivität zum CRP-Wert als Akut-Phase-Protein unterstreicht, dass ein Delir die klinische Manifestation einer Neuroinflammation darstellt. So kann der Abfall der BuChE-Aktivität unter Berücksichtigung einiger Einflussfaktoren wie Malnutrition, Leberversagen und Fettleibigkeit als ein Biomarker für die systemische Inflammation gesehen werden. Darüber hinaus könnte das Ausmaß des Aktivitätsverlustes zur Abschätzung von Komplikationen dienen.

Bei der Acetylcholinesterase scheint die Aussagekraft eingeschränkter, da sowohl eine erhöhte als auch erniedrigte Aktivität als cholinerges Defizits interpretiert werden kann. Die Ergebnisse dieser Dissertation sprechen dafür, dass womöglich eine ganze Reihe unbekannter Faktoren die Enzymaktivitäten beeinflussen. Eine finale Aussage darüber, ob eine erhöhte oder erniedrigte AChE-Aktivität die Delirentwicklung beeinflussen, lässt sich nicht treffen.

Die Identifizierung und Risikostratifizierung dieser Faktoren durch ein präoperatives Screening durch einen Anästhesisten könnte die vielen negativen Folgen eines postoperativen Delirs mindern.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol.* Dezember 2011;24(6):670–5.
2. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop.* Mai 2004;(422):195–200.
3. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, u. a. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol.* Juli 2012;62(4):469–83.
4. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med.* April 1998;13(4):234–42.
5. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* Februar 2004;12(1):7–21.
6. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, u. a. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* Dezember 2001;27(12):1892–900.
7. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 14. Januar 2008;168(1):27–32.
8. Burns A, Gallagley A, Byrne J. Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 3. Januar 2004;75(3):362–7.
9. Schmitt T-K, Pajonk F-G. Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Anaesthesist.* 1. April 2008;57(4):403–31.
10. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, u. a. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 12. Januar 1994;271(2):134–9.
11. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA.* 4. Juli 2012;308(1):73–81.
12. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th Edition: DSM-5. American Psychiatric Publishing; 2013. 5th ed. In.
13. Hasemann W, Kressig RW, Ermini-Fünfschilling D, Pretto M, Spirig R. Screening, Assessment und Diagnostik von Delirien. *Pflege.* 1. August 2007;20(4):191–204.
14. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Coltart W-WHOWPMI. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) - Klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Aufl. Bern: Hogrefe, vorm. Verlag Hans Huber; 2015. 456 S.
15. Tucker GJ. The Diagnosis of Delirium and DSM-IV. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 26. August 1999;10(5):359–63.
16. Inouye SK. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. *Ann Intern Med.* 15. Dezember 1990;113(12):941–8.
17. Thomas C, Driessen M, Arolt V. Diagnostik und Behandlung akuter psychoorganischer Syndrome. *Nervenarzt.* 1. Mai 2010;81(5):613–30.
18. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med.* 12. November 2001;161(20):2467–73.
19. Rockwood K, Cosway S, Stolee P, Kydd D, Carver D, Jarrett P, u. a. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* März 1994;42(3):252–6.

20. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry*. März 2004;19(3):271–7.
21. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(3):156–62.
22. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res*. Januar 1988;23(1):89–97.
23. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):229–42.
24. Hasemann W, W Kressig R, Ermini-Fünfschilling D, Pretto M, Spirig R. [Delirium: screening, assessment and diagnosis]. *Pflege*. August 2007;20(4):191–204.
25. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, u. a. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. Juli 2001;29(7):1370–9.
26. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. April 2005;29(4):368–75.
27. Voyer P, Champoux N, Desrosiers J, Landreville P, McCusker J, Monette J, u. a. RADAR: A Measure of the Sixth Vital Sign? *Clin Nurs Res*. Februar 2016;25(1):9–29.
28. O’Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. März 1999;28(2):115–9.
29. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. Juni 2003;51(6):754–60.
30. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. Dezember 2009;103 Suppl 1:i41–46.
31. Mittal V, Muralee S, Williamson D, McEnerney N, Thomas J, Cash M, u. a. Review: delirium in the elderly: a comprehensive review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. März 2011;26(2):97–109.
32. Miller RR, Ely EW. Delirium and cognitive dysfunction in the intensive care unit. *Curr Psychiatry Rep*. Februar 2007;9(1):26–34.
33. Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, Šipylaitė J. Incidence and risk factors of early delirium after cardiac surgery. *BioMed Res Int*. 2013;2013:323491.
34. Potter LT. Acetylcholine, Choline Acetyltransferase, and Acetylcholinesterase. In: Lajtha A, Herausgeber. *Control Mechanisms in the Nervous System* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1970. S. 263–84. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7163-6\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-7163-6_12)
35. L D, Jj B, M M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice [Internet]. *Anaesthesia*. 1997 [zitiert 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9124666/>
36. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. März 2013;4(1):31–9.
37. Sussman JL, Harel M, Frolov F, Oefner C, Goldman A, Toker L, u. a. Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*. 23. August 1991;253(5022):872–9.
38. Changeux J-P. Responses of Acetylcholinesterase from *Torpedo marmorata*

- to Salts and Curarizing Drugs. *Mol Pharmacol*. 1. September 1966;2(5):369–92.
39. Franjesevic AJ, Sillart SB, Beck JM, Vyas S, Callam CS, Hadad CM. Resurrection and Reactivation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *Chem Weinh Bergstr Ger*. 11. April 2019;25(21):5337–71.
  40. Ripoll DR, Faerman CH, Axelsen PH, Silman I, Sussman JL. An electrostatic mechanism for substrate guidance down the aromatic gorge of acetylcholinesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1. Juni 1993;90(11):5128–32.
  41. Harel M, Schalk I, Ehret-Sabatier L, Bouet F, Goeldner M, Hirth C, u. a. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1. Oktober 1993;90(19):9031–5.
  42. Mallender WD, Szegletes T, Rosenberry TL. Acetylthiocholine binds to asp74 at the peripheral site of human acetylcholinesterase as the first step in the catalytic pathway. *Biochemistry*. 4. Juli 2000;39(26):7753–63.
  43. Enzymklassen - Chemgapedia [Internet]. [zitiert 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/kinetik/enzymklassen.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/biokatalyse/hydrolasen.vscml.html>
  44. Heinrich PC, Mueller M, Graeve L, Herausgeber. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie [Internet]. 9. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014 [zitiert 1. Oktober 2020]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783642179716>
  45. The Human Protein Atlas [Internet]. [zitiert 19. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.proteinatlas.org/>
  46. Giacobini E. Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase. *Drugs Aging*. 1. Dezember 2001;18(12):891–8.
  47. Holmstedt B, Tqsch G. Enzymic Properties of Cholinesterases in Subcellular Fractions From Rat Brain. *Acta Physiol Scand*. 1960;47(2–3):280–3.
  48. Soreq H, Lapidot-Lifson Y, Zakut H. A role for cholinesterases in tumorigenesis? *Cancer Cells Cold Spring Harb N* 1989. Dezember 1991;3(12):511–6.
  49. Li B, Stribley JA, Ticu A, Xie W, Schopfer LM, Hammond P, u. a. Abundant Tissue Butyrylcholinesterase and Its Possible Function in the Acetylcholinesterase Knockout Mouse. *J Neurochem*. 2000;75(3):1320–31.
  50. Delacour H, Lushchekina S, Mabboux I, Ceppa F, Masson P, Schopfer LM, u. a. Characterization of a novel butyrylcholinesterase point mutation (p.Ala34Val), “silent” with mivacurium. *Biochem Pharmacol*. 1. Dezember 2014;92(3):476–83.
  51. A T, Ek P, Cg B. Butyrylcholinesterase: impact on symptoms and progression of cognitive impairment [Internet]. Expert review of neurotherapeutics. 2005 [zitiert 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15853480/>
  52. Mm M, A G, P S, A L, Eg D, O L. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine [Internet]. Neuroscience. 2002 [zitiert 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11934471/>
  53. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol*. September 2011;28(9):628–36.
  54. B L, U M. The non-neuronal heart’s acetylcholine in health and disease [Internet]. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. 2015 [zitiert 30. September 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26769826/>
  55. Jd E, H V, Mk S, W M, Mf D, E W, u. a. Functional identification of a vesicular acetylcholine transporter and its expression from a „cholinergic“ gene locus [Internet].

- The Journal of biological chemistry. 1994 [zitiert 30. September 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8071310/>
56. Steiner LA. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol*. Oktober 2011;28(10):723–32.
  57. Tt H, Tg F, Er M, Sk I. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. Juli 2008 [zitiert 30. September 2020]; Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18693233/>
  58. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 8. März 2014;383(9920):911–22.
  59. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. September 2004;18(3):425–38.
  60. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet Lond Engl*. 27. Februar 2010;375(9716):773–5.
  61. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol (Berl)*. Juni 2010;119(6):737–54.
  62. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing*. September 2011;40(5):621–6.
  63. E H, P F. Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome. *J Für Neurol Neurochir Psychiatr*. 1. Januar 2002;3(3):32–40.
  64. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 1. Juli 2004;80(945):388–93.
  65. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. April 2009;30(2):87–92.
  66. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *J Clin Pharmacol*. 1. Dezember 2006;46(12):1481–6.
  67. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*. April 2000;5(2):132–48.
  68. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 30. Juli 1982;217(4558):408–14.
  69. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 5. März 1982;215(4537):1237–9.
  70. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 20. März 1996;275(11):852–7.
  71. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Oktober 1999;10(5):393–400.
  72. Radtke FM, Spies C. Nur nicht den Kopf verlieren! AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther. Februar 2010;45(02):104–5.
  73. Lei L, Katznelson R, Fedorko L, Carroll J, Poonawala H, Machina M, u. a. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia*. 22. September 2017;
  74. Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs J Work*



- Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol. Dezember 2011;10(4):197–204.
75. O’Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, u. a. Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 17. Juli 2017;
  76. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. Oktober 2006;54(10):1578–89.
  77. White S, Calver BL, Newsway V, Wade R, Patel S, Bayer A, u. a. Enzymes of drug metabolism during delirium. *Age Ageing*. November 2005;34(6):603–8.
  78. Ofek K, Krabbe KS, Evron T, Debecco M, Nielsen AR, Brunnsgaad H, u. a. Cholinergic status modulations in human volunteers under acute inflammation. *J Mol Med Berl Ger*. November 2007;85(11):1239–51.
  79. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, u. a. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 25. Mai 2000;405(6785):458–62.
  80. Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, u. a. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett*. 24. April 2007;417(1):16–20.
  81. Jr A, Ek P, Jr B, Rh P. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in human plasma and cerebrospinal fluid [Internet]. *Journal of neurochemistry*. 1987 [zitiert 30. September 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3572402/>
  82. Johnson J. Identifying and recognizing delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Oktober 1999;10(5):353–8.
  83. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. April 2005;53(4):622–8.
  84. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, u. a. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc*. Mai 2001;49(5):523–32.
  85. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc*. Januar 2005;53(1):18–23.
  86. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 16. März 2006;354(11):1157–65.
  87. Popp J, Arlt S. Prevention and treatment options for postoperative delirium in the elderly. *Curr Opin Psychiatry*. November 2012;25(6):515–21.
  88. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance - ProQuest [Internet]. [zitiert 6. Februar 2017]. Verfügbar unter: <http://search.proquest.com/openview/9296fe19984647a63068fd4bc0c4439f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2040978>
  89. Lütz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau J-D, Kleinwächter R, u. a. Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) - Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *ResearchGate*. 1. Februar 2008;43(2):98–102.
  90. Cholinesterase Schnelltest ChE check mobile - Bestimmung Cholinesterase im Blut | Securetec [Internet]. Securetec Detektions-Systeme AG. [zitiert 28. September 2020]. Verfügbar unter: <https://www.securetec.net/de/produkte/schnelltest-cholinesterase/>
  91. F W, P E, H T. Determination of acetylcholinesterase activity by the Ellman assay: a versatile tool for in vitro research on medical countermeasures against

- organophosphate poisoning [Internet]. Drug testing and analysis. 2012 [zitiert 28. September 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998030/>
92. Worek F, Mast U, Kiderlen D, Diepold C, Eyer P. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clin Chim Acta*. 1. Oktober 1999;288(1):73–90.
  93. Agster A. Kolorimetrie. In: Agster A, Herausgeber. Färberei- und textilchemische Untersuchungen [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1967. S. 40–2. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-64978-3\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-64978-3_6)
  94. Petrides PE. Blut. In: Löffler G, Petrides PE, Herausgeber. Physiologische Chemie: Lehrbuch der medizinischen Biochemie und Pathobiochemie für Studierende und Ärzte [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1988. S. 781–863. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-87858-9\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-642-87858-9_30)
  95. Limitation of the Ellman method: Cholinesterase activity measurement in the presence of oximes | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [zitiert 28. September 2020]. Verfügbar unter: [https://www.researchgate.net/publication/6122651\\_Limitation\\_of\\_the\\_Ellman\\_method\\_Cholinesterase\\_activity\\_measurement\\_in\\_the\\_presence\\_of\\_oximes](https://www.researchgate.net/publication/6122651_Limitation_of_the_Ellman_method_Cholinesterase_activity_measurement_in_the_presence_of_oximes)
  96. Rajapakse BN, Thiermann H, Eyer P, Worek F, Bowe SJ, Dawson AH, u. a. Evaluation of the Test-mate ChE (cholinesterase) field kit in acute organophosphorus poisoning. *Ann Emerg Med*. Dezember 2011;58(6):559-564.e6.
  97. Shihana F, Worek F, Dassanayake GA, Rathgamage SH, Dhanarisi J, Buckley NA. Evaluation of the accuracy of „ChE check mobile“ in measurement of acetylcholinesterase in pesticide poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa*. Juni 2019;57(6):411–4.
  98. Aneez J. Evaluation of RBC acetylcholinesterase point of care testing using ACHE rapid check mobile in patients with organophosphate poisoning and its correlation with clinical profile [Internet] [masters]. Christian Medical College, Vellore; 2017 [zitiert 30. September 2020]. Verfügbar unter: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/4682/>
  99. Roques F, Nashef S a. M, Michel P, Gauducheau E, Vincentiis C de, Baudet E, u. a. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 6. Januar 1999;15(6):816–23.
  100. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, u. a. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. April 2010;58(4):643–9.
  101. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, u. a. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*. 20. Januar 2009;119(2):229–36.
  102. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger K-U. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R218.
  103. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, u. a. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*. Dezember 2010;36(12):2081–9.
  104. John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, u. a. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with

postoperative delirium. *J Intensive Care*. 2017;5:29.

105. Calderon-Margalit R, Adler B, Abramson JH, Gofin J, Kark JD. Butyrylcholinesterase Activity, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in Middle-Aged and Elderly Men and Women in Jerusalem. *Clin Chem*. 1. Mai 2006;52(5):845–52.

106. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F, Pasanisi F. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. März 2013;4(1):31–9.

107. Cacciatore F, Della-Morte D, Basile C, Curcio F, Liguori I, Roselli M, u. a. Butyryl-cholinesterase is related to muscle mass and strength. A new biomarker to identify elderly subjects at risk of sarcopenia. *Biomark Med*. 2015;9(7):669–78.

108. F W, M S, K N, N A, T W, H T, u. a. On-site analysis of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activity with the ChE check mobile test kit-Determination of reference values and their relevance for diagnosis of exposure to organophosphorus compounds [Internet]. *Toxicology letters*. 2016 [zitiert 1. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033775/>

109. Primo-Parmo SL, Bartels CF, Wiersema B, van der Spek AF, Innis JW, La Du BN. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet*. Januar 1996;58(1):52–64.

110. Berbel-Franco D, Lopez-Delgado JC, Putzu A, Esteve F, Torrado H, Farrero E, u. a. The influence of postoperative albumin levels on the outcome of cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 11. Mai 2020 [zitiert 28. Oktober 2020];15. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7216430/>

111. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol*. September 2008;64(9):895–900.

112. Zivkovic AR, Bender J, Brenner T, Hofer S, Schmidt K. Reduced butyrylcholinesterase activity is an early indicator of trauma-induced acute systemic inflammatory response. *J Inflamm Res*. 18. November 2016;9:221–30.

113. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. April 2012;60(4):669–75.

114. Bc M, E A, Ah Z, P E, C C, Se R. Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study [Internet]. Bd. 14, Rejuvenation research. *Rejuvenation Res*; 2011 [zitiert 3. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978081/>

115. T D-S, S V, S A, F P, Rp L, B N, u. a. Functional variability in butyrylcholinesterase activity regulates intrathecal cytokine and astroglial biomarker profiles in patients with Alzheimer's disease [Internet]. Bd. 34, Neurobiology of aging. *Neurobiol Aging*; 2013 [zitiert 3. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759148/>

116. Zhang Q-H, Li A-M, He S-L, Yao X-D, Zhu J, Zhang Z-W, u. a. Serum Total Cholinesterase Activity on Admission Is Associated with Disease Severity and Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE* [Internet]. 24. Juni 2015 [zitiert 20. März 2017];10(6). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479571/>

117. Ba L, Wu D, Qian A, Zhang M, Xiong B. Dynamic changes of serum cholinesterase activity after severe trauma. *J Zhejiang Univ Sci B*. Dezember 2014;15(12):1023–31.

118. Tomasi CD, Salluh J, Soares M, Vuolo F, Zanatta F, Constantino L de S, u. a. Baseline acetylcholinesterase activity and serotonin plasma levels are not associated with delirium in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):170–7.

119. Chiarla C, Giovannini I, Giulianti F, Vellone M, Ardito F, Nuzzo G. Plasma cholinesterase correlations in acute surgical and critical illness. *Minerva Chir.* August 2011;66(4):323–7.
120. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *J Gerontol Ser A.* 1. Juli 2008;63(7):764–72.
121. A M, M O, A H, Pk Z, K P, V von D, u. a. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study [Internet]. Bd. 36, *European journal of anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol*; 2019 [zitiert 6. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30431498/>
122. Koponen H, Sirviö J, Reinikainen KJ, Riekkinen PJ. A longitudinal study of cerebrospinal fluid acetylcholinesterase in delirium: changes at the acute stage and at one-year followup. *Psychiatry Res.* August 1991;38(2):135–42.
123. Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Carey D, Woodhouse K. Plasma esterase activities in young and old patients undergoing open inguinal hernia repair. *Arch Gerontol Geriatr.* 1. Dezember 2000;31(3):193–8.
124. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 23. April 2001;161(8):1099–105.
125. Brown KE, Mirrakhimov AE, Yeddula K, Kwatra MM. Propofol and the risk of delirium: Exploring the anticholinergic properties of propofol. *Med Hypotheses.* 1. Oktober 2013;81(4):536–9.
126. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, Fox GC, Munger SL, Ott C, u. a. Pharmacological Management of Delirium in Hospitalized Adults – A Systematic Evidence Review. *J Gen Intern Med.* 1. Juli 2009;24(7):848–53.
127. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, u. a. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:225–33.
128. *ACB\_Anticholinergic\_Burden\_List\_.pdf* [Internet]. [zitiert 12. Oktober 2020]. Verfügbar unter: [https://sagelink.ca/sites/default/files/ACB\\_Anticholinergic\\_Burden\\_List\\_.pdf](https://sagelink.ca/sites/default/files/ACB_Anticholinergic_Burden_List_.pdf)
129. Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Strzelbicka M, Brykczyński M, Rotter I, u. a. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥65 years) and very elderly (≥80 years) patients. *Clin Interv Aging.* 30. Mai 2018;13:1061–70.
130. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 23. September 2015;19:346.
131. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing.* Juli 2009;38(4):368–73.
132. Raats JW, Steunenbergh SL, de Lange DC, van der Laan L. Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg Lond Engl.* November 2016;35:1–6.
133. Böhner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, u. a. Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg.* Juli 2003;238(1):149–56.

## 9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: systemische Inflammation und Delir (60).....	9
Abbildung 2: Einflüsse auf das Delirrisiko (56) .....	11
Abbildung 3: Messzeitpunkte der Enzymaktivität.....	14
Abbildung 4: Nursing Delirium Scale (Nu-DESC), deutsche Übersetzung (64).....	18
Abbildung 5: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) (16) .....	19
Abbildung 6 Randomisierungsbaum .....	25
Abbildung 7: Eingriffsarten .....	26
Abbildung 8: AChE-Aktivität im Verlauf mit p-Werten .....	31
Abbildung 9: perioperativer Verlauf der Acetylcholinesteraseaktivität .....	31
Abbildung 10: Einzelverläufe der AChE-Aktivität in der Delirgruppe .....	32
Abbildung 11: BuChE-Aktivität im Verlauf mit p-Werten .....	33
Abbildung 12: perioperativer Verlauf der Butyrylcholinesteraseaktivität .....	33
Abbildung 13: CRP-Werte im Verlauf .....	34
Abbildung 14: ADS-Score .....	35
Abbildung 15: Ergebnisse der univariaten- und multiplen Regressionsanalyse .....	36

### 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten präoperativ .....	27
Tabelle 2: Basisdaten intraoperativ.....	28
Tabelle 3: Basisdaten postoperativ .....	29
Tabelle 4: Signifikante Unterschiede der Begleiterkrankungen .....	30
Tabelle 5: nicht signifikante Unterschiede der Begleiterkrankungen .....	30

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AChE	Achetylcholinesterase
ADS	Anticholinergic Drug Scale
APA	American Psychiatric Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BuChE	Butyrylcholinesterase
CAM	Confusion Assessment Method
CRP	C-reaktives Protein
CRS	Confusion Rating Scale
DRS	Delirium Rating Scale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HLM	Herz-Lungen-Maschine

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases, 10. Revision
ICU	Intensive Care Unit
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NuDeSc	Nursing Delirium Scale
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
POC	Point-of-care
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt:

Meiner Doktormutter Prof. Dr. med. V. von Dossow für die Überlassung des Themas, für die inhaltliche und organisatorische und die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern der Universitätsklinik und der herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums Großhadern (LMU) und meinem studentischen Kollegen und guten Freund Elias Schaupp, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren und mich bei der Erhebung der Daten unterstützt haben.

Meiner Mutter Sabine und meiner Freundin Kirsten für die fortwährende Motivation und Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit und das abschließende Korrekturlesen.

Mein größter Dank gilt jedoch meinem Vater Gerald Zinn, für die uneingeschränkte Unterstützung, für seine Geduld und die vielen inspirierenden Diskussionen, die maßgeblich zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Und nicht zuletzt den Patienten, deren Teilnahmebereitschaft diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

## 12 Lebenslauf

In dieser Version nicht enthalten

## 13 Erklärung

„Ich, Niklas Zinn, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Stellenwert der Aktivität von Cholinesterasen  
bei herzchirurgischen Patienten in Hinblick auf das postoperative Delir“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.“

Oldenburg, den 29.03.2021

Ort, Datum

Niklas Zinn

Name